Aus der Kinderklinik und Poliklinik
Kaiserin Auguste Victoria Haus
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Hans Helge

DIE NIEDRIGDOSIERTE ÖSTROGENBEHANDLUNG KONSTITUTIONELL HOCHWÜCHSIGER MÄDCHEN

Methodische Voraussetzungen und Ergebnisse

Mit einer Untersuchung der
Dehydroepiandrosteron-Spiegel und der nächtlichen
Spontansekretion des Wachstumshormons

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Oliver Bartsch - Trefs
aus Neufechingen
und
Bernhard Weschke
aus Kropp

1986

Aus der Kinderklinik und Poliklinik
Kaiserin Auguste Victoria Haus
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Hans Helge

DIE NIEDRIGDOSIERTE ÖSTROGENBEHANDLUNG KONSTITUTIONELL HOCHWÜCHSIGER MÄDCHEN

Methodische Voraussetzungen und Ergebnisse

Mit einer Untersuchung der
Dehydroepiandrosteron-Spiegel und der nächtlichen
Spontansekretion des Wachstumshormons

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Oliver Bartsch - Trefs
aus Neufechingen
und
Bernhard Weschke
aus Kropp

Referent: Prof. Dr. Bruno Weber

Korreferent: Prof. Dr. H.-J. Quabbe

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 14. 1o. 86

VORWORT

Die vorliegende Dissertationsarbeit ist in drei Teile gegliedert, die mit den Buchstaben A, B und C gekennzeichnet sind:

- *Teil A: "Methodenkritische Untersuchung zur Skelettalterbestimmung und Größenvorhersage bei konstitutionell hochwüchsigen Mädchen"*
  wurde von Bernhard Weschke verfaßt

- *Teil B: "Die Behandlung konstitutionell hochwüchsiger Mädchen mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol"*
  sowie alle im Inhaltsverzeichnis nicht untergliederten Abschnitte (Einleitung, Aufgabenerstellung, Schlußfolgerungen, Zusammenfassung und Literaturverzeichnis)
  wurden von den beiden Autoren gemeinsam verfaßt.

- *Teil C: "Hormonuntersuchungen an konstitutionell hochwüchsigen Mädchen außerhalb und während der Behandlung mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol"*
  wurde von Oliver Bartsch-Trefs verfaßt.

INHALTSVERZEICHNIS Seite

I EINLEITUNG 7

II AUFGABENSTELLUNG 19

III PATIENTEN UND METHODEN 21

A. Methodenkritische Untersuchung zur Skelettalterbestimmung und Größenvorhersage bei konstitutionell hochwüchsigen Mädchen 21
1. Reproduzierbarkeit von Skelettalterbestimmungen 21
2. Abweichung des Skelettalters vom chronologischen Alter 23
3. Richtigkeit und Genauigkeit der Größenvorhersagen nach BAYLEY und PINNEAU (BP-GP) und nach TANNER und WHITEHOUSE (TW 2) 23
a. Patienten 23
b. Körpergrößenmessungen 24
c. Größenvorhersagen 25
d. Statistische Verfahren 26

B. Die Behandlung konstitutionell hochwüchsiger Mädchen mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol 27
1. Patienten 27
2. Behandlungsprotokolle 27
3. Vorgehen 29
a. Bestimmung der erzielten Einsparung an Körperhöhe 29
b. Skelettreifung und Wachstum während und nach der Behandlung 3o
c. Statistische Verfahren 31

C. Hormonuntersuchungen an konstitutionell hochwüchsigen Mädchen außerhalb und während der Behandlung mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol 32
1. Nebennierenrindenandrogene 32
2. Wachstumshormon: Nachttests 32

Seite

IV ERGEBNISSE 35

A. 1. Reproduzierbarkeit von Skelettalterbestimmungen 35
a. Methode GREULICH-PYLE 35
b. Methode TANNER-WHITEHOUSE (TW 2 RUS-score) 36
2. Abweichung des Skelettalters vom chronologischen Alter 39
3. Richtigkeit und Genauigkeit der Größenvorhersagen 42
a. nach BAYLEY und PINNEAU (BP-GP) 44
b. nach TANNER und WHITEHOUSE (TW 2) 47

B. 1. Der Behandlungserfolg: Die Einsparung an Körperhöhe 5o
a. Behandlung mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol (Gruppe A 1), Größenprognosen nach BP-GP 5o
b. Behandlung mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol (Gruppe A 1), Größenprognosen nach TW 2 52
c. Der Behandlungserfolg in Abhängigkeit vom Skelettalter nach GREULICH und PYLE bei Behandlungsbeginn 54
d. Behandlung mit o.3 mg/d Äthinylöstradiol (Gruppe A 2) 56
2. Skelettalterentwicklung und Wachstumsgeschwindigkeit 58
a. Skelettreifung und Wachstum während der Behandlung mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol 58
b. Wachstum nach Behandlungsende bis zum Erreichen der endgültigen Körperhöhe 63
3. Unerwünschte Nebenwirkungen 64

C. Hormonale Parameter 67
1. Dehydroepiandrosteronsulfat, Einzelwerte 67
2. Wachstumshormon: Nächtliche Spontansekretion 7o

V DISKUSSION 77

A. 1. Wertigkeit von Skelettalterbestimmungsmethoden 77
2. Zu den Differenzen zwischen chronologischem Alter und Skelettalter 82
3. Vergleich der Methoden zur Größenvorhersage 84

Seite

B. Die Behandlung des konstitutionellen Hochwuchses bei Mädchen mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol 88

1. Faktoren, die das Ausmaß der Größeneinsparung beeinflussen 88

2. Nebenwirkungen der Hochwuchsbehandlung mit Östrogenen 93

C. 1. Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) 97

2. Wachstumshormon (hGH) 98

VI SCHLUSSFOLGERUNGEN 1o1

VII ZUSAMMENFASSUNG 1o4

VIII LITERATURVERZEICHNIS 1o7

I. EINLEITUNG

Ausgangspunkt der vorliegenden Dissertation ist ein Umstand, der zunächst nicht als ein medizinisches, sondern als ein sozial- und individualpsychologisches Problem imponiert: die große Körperhöhe einiger Menschen, die von ihnen oder von ihrer Umgebung als "zu groß" empfunden wird.
Als hochwüchsig bezeichnen wir einen Menschen, dessen Körpergröße oberhalb der 97. Perzentile der Altersnorm einer Normalpopulation liegt, was etwa dem Bereich oberhalb $\bar{x} + 2s$ der GAUSS - Normalverteilungskurve entspricht. Die Körpergröße "repräsentiert ... ein polygenes System, d.h. ... das klinische Erscheinungsbild wird durch mehrere additiv wirkende Gene determiniert" (68). Daß die Körpergröße eines erwachsenen Menschen weitgehend genetisch bestimmt ist, konnte durch Untersuchungen an eineiigen Zwillingen belegt werden. Der Korrelationskoeffizient zwischen der gemittelten Größe eines Elternpaares und der endgültigen Größe seiner Kinder beträgt etwa o.7 (9o).

Infolge von Umwelteinflüssen - z.B. der verbesserten Eiweißaufnahme - hat die durchschnittliche Körpergröße Erwachsener seit Mitte des vorigen Jahrhunderts in den Industrieländern um etwa 8 cm zugenommen (39). Die Genotyp-Umwelt-Interaktion führt zu einer Verschiebung der Körpergrößen-Verteilungskurve und damit zu einer Verschiebung der Perzentilengrenzen in den einzelnen Populationen. Darüber hinaus ist bei der Beurteilung der Körperhöhe von Kindern und Jugendlichen die Veränderung der Entwicklungs- und Wachstumsdynamik zu beachten, für die der Begriff "Akzeleration" geprägt wurde. Zumindest in bestimmten Populationen scheint dieser Prozeß in unvermindertem Tempo fortzuschreiten (45,52,6o).

Von allen Hochwuchsformen im Kindes- und Jugendalter ist der familiäre oder konstitutionelle Hochwuchs die weitaus häufigste. Sie muß als Normvariante der Körpergröße einerseits von der frühnormalen Pubertät, einer Normvariante der Geschlechts- und Körpergrößenentwicklung, und andererseits von den seltenen pathologischen Hochwuchsformen abgegrenzt werden. Diese differentialdiagnostische Abgrenzung gelingt in der Regel leicht. Konstitutionell hochwüchsige Kinder haben häufig bereits bei der Geburt eine überdurchschnittliche Körperlänge. Ein oder beide Elternteile sind ebenfalls sehr groß. Die Wachstumsgeschwindigkeit ist während der gesamten Wachstumsperiode größer als jene der

Altersgenossen, eine abrupte Beschleunigung oder Verlangsamung der Größenentwicklung tritt - abgesehen vom Pubertätswachstumsschub - in der Regel nicht auf. Das biologische Alter, geschätzt nach einer Röntgenaufnahme der Hand (37,90), entspricht dem chronologischen Alter. Allerdings gibt es ebenso wie bei normalwüchsigen Kindern Ausnahmen mit verzögerter ("retardierter") oder vorangeschrittener ("akzelerierter") Knochenreifung (83). Bei der Untersuchung der humoralen Regelkreise von Hypothalmus, Hypophyse, Gonaden, Nebennierenrinde und Schilddrüse findet man keine Abweichung von der Altersnorm. Eine gegenüber normalwüchsigen Kindern erhöhte Sekretion von Wachstumshormon und Somatomedin wird von einigen Autoren beschrieben (14,41), erscheint aber bislang nicht ausreichend gesichert.

Tabelle I: Einteilung des Hochwuchses bei Mädchen, modifiziert nach BIERICH (16)

---

1. Endokriner Hochwuchs
   - Hypophysärer Hochwuchs
   - Pubertas praecox, Pseudopubertas praecox
   - Frühnormale Pubertät
   - Hyperthyreose
   - WIEDEMANN-BECKWITH-Syndrom
2. Adiposogigantismus
3. Metabolisch bedingter Hochwuchs
   - Homozystinurie
   - MARFAN-Syndrom
   - BERARDINELLI-Syndrom / lipoatrophischer Diabetes
4. Familiärer Hochwuchs
5. Zerebraler Gigantismus

Die Beeinflussung des Längenwachstums und damit der endgültigen Körpergröße rückte in greifbare Nähe, nachdem erste Schritte zur Aufklärung des Zusammenhangs zwischen innerer Sekretion und Wachstum gemacht worden waren. Die Extraktion eines "Wachstumshormons" aus Rinderhypophysen durch EVANS und LONG 1921 zog bald eine Reihe von Behandlungsversuchen an hypophysären Zwergen nach sich. Zur gleichen Zeit war der Gebrauch von

Schilddrüsensubstanz zur Förderung des Wachstums kleinwüchsiger, schilddrüsengesunder Kinder bei amerikanischen Kinderärzten bereits durchaus üblich (96). Obwohl ein Einfluß auch der gonadalen Hormone auf die Körpergröße aufgrund der Beobachtungen an eunuchoidalen Riesen und an Kindern mit Frühreife seit langem vermutet wurde, konnte SEEMANN erst 1937 zeigen, daß die Gabe von natürlichen Östrogenen bei Meerschweinchen zum vorzeitigen Epiphysenschluß führte. Dieselbe reifungsbeschleunigende und damit wachstumsbegrenzende Wirkung konnte wenig später für das Testosteron nachgewiesen werden. Dies eröffnete einen neuen Horizont für die künftige Anwendung der Sexualsteroide bei Kindern, deren prospektive Erwachsenengröße als "abnorm" eingeschätzt wurde. Gleichzeitig wurde mit der Wachstumsbegrenzung eine gravierende Nebenwirkung der zu dieser Zeit aus anderer Indikation bereits verbreitet und zum Teil unkritisch verordneten Substanzen aufgezeigt (96).

Erste Erfahrungen mit der Diäthylstilböstrol-Behandlung hochwüchsiger Mädchen wurden seit 1945 von der Arbeitsgruppe um ALBRIGHT am Massachusetts General Hospital in Boston gesammelt, wobei zunächst versuchsweise ein bei Akromegalen benutztes Therapieschema zur Anwendung kam (21). 1956 veröffentlichte GOLDZIEHER erstmals einen Behandlungsbericht (35), dem bis heute zahlreiche weitere gefolgt sind (7,9,11,19,21,29,36,43,46,49,51,66,71,72, 82,84,98,99,1oo,1o2,1o4). Die Wirksamkeit der Östrogenbehandlung hinsichtlich der Begrenzung der Körperhöhe bei Mädchen ist heute unumstritten. Dennoch ist diese Behandlung unter verschiedenen Aspekten weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussion. Drei Problemkreise, auf welche die vorliegende Arbeit Bezug nimmt, sollen im Folgenden erläutert werden:

- die Indikation
- die Größenprognose und
- die Behandlungsmodalitäten

Die Indikation

Der konsultierte Arzt soll befinden, ob das ihm vorgestellte heranwachsende Mädchen unter seiner künftigen Körpergröße so erheblich leiden wird, daß ein schwerer Eingriff in das Endokrinium, wie ihn die hochdosierte Östrogenbehandlung darstellt, gerechtfertigt erscheint. Dabei muß er sich weitgehend auf seinen subjektiven Eindruck stützen.
Probleme hinsichtlich der Körpergröße treten bei Mädchen in der Regel im Pubertäts- und Adoleszentenalter auf, wenn aufgrund noch immer bestehender sozialer Vorurteile der Kontakt zu anderen Menschen und insbesondere die Partnerfindung erschwert wird, was zu Minderwertigkeitsgefühlen und gelegentlich zum Rückzug in soziale Isolation führen kann. Das Ausmaß dieser Probleme ist jedoch von den verschiedenen Variablen der Persönlichkeitsentwicklung abhängig. Bei Festigung der Persönlichkeit durch Beruf und Partnerschaft verlieren sie ab Mitte des dritten Lebensjahrzehnts weitgehend an Bedeutung (94). Daneben kann das weitere Fortschreiten einer Kyphose oder Skoliose, wie z.B. auch beim MARFAN-Syndrom, durch Hemmung weiteren Wachstums mittels Östrogenen günstig beeinflußt werden. Der dringende Wunsch nach einem Beruf, bei dem die Körpergröße ein gewisses Maß nicht überschreiten darf, ist ebenfalls gelegentlich berücksichtigt worden.

Abgesehen von der individuellen Problematik gab und gibt es in verschiedenen Behandlungszentren Festsetzungen von Grenzen der prospektiven Körperhöhe, unterhalb derer eine Östrogentherapie in der Regel abgelehnt wird. Diese Grenze ist populationsabhängig, wurde aber auch im Laufe der Zeit immer weiter nach oben verschoben. So lag sie in Nordamerika anfangs bei 172 cm (11,3o,35), heute dagegen zwischen 178 und 183 am (2o). Dieser Trend beruht teils auf der Verschiebung der mittleren Körperhöhe erwachsener Frauen, die heute (1983) in der Bundesrepublik bereits 166,5 cm beträgt (16), teils auf einer Einstellungsänderung zu hochwüchsigen Frauen in der Gesellschaft (9). Auch dürfte die seit 1975 verstärkte Diskussion um den Zusammenhang zwischen exogenen Östrogenen und der Endometriumkarzinomentstehung zu einer noch kritischeren Abwägung zwischen dem Nutzen einer Hochwuchsbehandlung und ihrem potentiellen Risiko und Aufwand geführt haben. In der Bundesrepublik und in der DDR liegt die prognostizierte Endgröße, oberhalb derer man eine Behandlung in Betracht zieht, zwischen 18o und 185 cm. An der Universitätskinderklinik Berlin hat man sich an der 3-Sigma-Grenze

der Erwachsenengröße in der weiblichen deutschen Bevölkerung orientiert und führt die Behandlung, sofern sie nach einem ausführlichen beratenden Gespräch mit dem Mädchen und seinen Eltern angezeigt erscheint bzw. dringend gewünscht wird, ab einer Endgröße von 183 cm durch.

Die Größenprognose

Es ist offenkundig, daß die Zuverlässigkeit der Vorhersage der Endgröße von großer Bedeutung ist, da darauf sowohl die Entscheidung zur Behandlung als auch die Beurteilung des Behandlungserfolges beruhen. Bereits 1962 wies BAYLEY (11) auf die Gefahr hin, methodisch bedingte Vorhersagefehler als Therapieerfolge zu misinterpretieren.

Im klinischen Alltag sind hauptsächlich zwei Methoden zur Größenvorhersage gebräuchlich, die beide auf einer Bestimmung des biologischen Alters, beurteilt am Reifegrad des Hand- und Handwurzelskeletts, basieren: die Methode nach BAYLEY und PINNEAU (BP) auf der Grundlage der Skelettalterbestimmung nach dem Atlas von GREULICH und PYLE (GP), abgekürzt BP-GP, und die Methode nach TANNER und WHITEHOUSE, abgekürzt TW (1o,37,9o).

Der in seiner 2. Fassung von 1959 verwendete Atlas von WILLIAM S.GREULICH und S.IDELL PYLE zeigt ausgewählte, für definierte Lebensalter typische Röntgenbilder der linken Hand, welche aus 7ooo Aufnahmen von 1ooo Kindern am ehesten den jeweils charakteristischen Entwicklungsstand wiedergeben. Die Kinder wurden zwischen 1931 und 1942 an der Western Reserve University School of Medicine in Cleveland, Ohio, untersucht. Sie waren meist nordeuropäischen Ursprungs und entstammten einem etwas überdurchschnittlichen sozioökonomischen Milieu. Die Skelettalterbestimmung erfolgt durch Vergleich einer Röntgenaufnahme der Hand mit den Standardaufnahmen des Atlas im Abstand von in der Regel einem Jahr. Insbesondere zur Beurteilung dissoziierter Handskelettentwicklungen bietet der Atlas zwar die Möglichkeit, die Skelettalter der einzelnen Knochen gesondert zu bestimmen, jedoch geben die Autoren keine genauen Hinweise, wie diese knochenspezifischen Reifezeichen zur Beurteilung der gesamten Hand zu gewichten sind. Dennoch unterscheidet die Literatur eine "knochenspezifische" Skelettalterbestimmung nach GP ("bone specific assessment"), bei der das Gesamtskelettalter durch das arithmetische Mittel repräsentiert wird und ein im klinischen Gebrauch meist

übliches Verfahren des abschätzenden Blickvergleichs zwischen den Standards und der zu beurteilenden Aufnahme ("overall assessment").

Bei der Aufstellung ihrer "Tables for Predicting Adult Height" anhand der Daten von " 192 normalen Kindern aus Berkeley, Kalifornien" gingen BAYLEY und PINNEAU davon aus, daß das Wachstum mit Erreichen der Skelettreife, bei Mädchen also bei einem Skelettalter von 18 Jahren nach GP, abgeschlossen sei. Ausgehend von der Körpergröße bei ausgereiftem Handskelett ("mature height") bestimmen sie retrospektiv den bei einem bestimmten Knochenalter jeweils erreichten prozentualen Anteil. Zur Erstellung einer Größenprognose wird das Skelettalter nach GP (SA-GP) auf 3 Monate genau bestimmt(z.B. 12 Jahre 9 Monate = 12,75 Jahre). Die Division der gemessenen Körpergröße durch die anhand des Skelettalters und des Geschlechts in den Tafeln aufgefundene Prozentzahl ergibt die prospektive Endgröße. Für Kinder deren Knochenalter um ≥ 1 Jahr vom chronologischen Alter abweicht ("akzelerierte" bzw. "retardierte" Skelettreifung), sind gesonderte Daten angegeben. Von allen Methoden zur Größenprognose ist BP-GP die am einfachsten zu handhabende. Die sichere Beurteilung des Skelettalters setzt allerdings gewisse Erfahrung voraus.

J.M.TANNER, R.H.WHITEHOUSE und M.J. HEALY veröffentlichten 1962 eine neue Methode zur Skelettreifebestimmung mit Hilfe von Röntgenaufnahmen der Hand (89), die nicht den Nachteil einer subjektiven Einschätzung beim Bildvergleich wie die Methode GP haben sollte. Heute wird die 2. überarbeitete Methode TW 2 (9o) benutzt. Sie basiert auf 7.7oo Röntgenbildern von 2.7oo Kindern, die einer mittleren sozioökonomischen Schicht der britischen Bevölkerung der 5o' er Jahre entstammten. Für Größenprognosen empfehlen die Autoren die Anwendung ihres "**RUS-score**", bei dem Radius, Ulna und die Röhrenknochen der Hand (short finger bones) einzeln beurteilt werden. Jeder Knochen erhält nach seinem mit klar definierten Kriterien bestimmten Entwicklungsgrad eine Punktzahl, aus deren Summe sich das Skelettalter der Hand ergibt. Zur Berechnung der Größenprognose werden die Daten chronologisches Alter, Skelettalter und aktuelle Körpergröße nach einer alters- und Menarche-abhängigen Formel unterschiedlich gewichtet. Der errechnete Wert wird nach der Empfehlung der Autoren um ein Drittel des Betrages, um den die gemittelte Elterngröße vom Mittelwert der Elterngröße in der Population abweicht, nach oben oder unten korrigiert.

Eine weitere Vorhersagemethode nach A.F.ROCHE, H.WAINER und D.THISSEN (RWT-Methode), die das Skelettalter nach GP berücksichtigt (48), hat sich bei hochwüchsigen Mädchen gegenüber den genannten Methoden als vergleichbar zuverlässig erwiesen (1o5). Sie kann aber nach einer Empfehlung der Urheber nur bis zu einer gewissen Skelettreife, entsprechend einem Skelettalter von etwa 14 Jahren bei Mädchen, verwendet werden.

Die Zuverlässigkeit von Größenvorhersagen, die sich ausschließlich auf die Messung der aktuellen Körpergröße und die Knochenalterbestimmung stützen, wie z.B. die Methode BP-GP, hängt von drei Faktoren ab:

- der exakten Messung der Körpergröße
- der Übereinstimmung der Skelettalter-bezogenen Wachstumsdynamik der Population und insbesondere des Individiums, dessen Größe vorhergesagt werden soll, mit der des Standardkollektivs, auf dessen Daten die Methode basiert. Eine Anpassung der mit Hilfe der Methoden GP und TW 2 gewonnenen Skelettalterwerte an den populationsspezifischen Wachstumsverlauf wurde beispielweise von Frau LENKO (55) durchgeführt.
- der exakten Beurteilung des Skelettalters beim Vergleich eines Handröntgenbildes mit den Standardaufnahmen z.B. des Atlas von GREULICH und PYLE.

Die Qualität von Skelettalterbestimmungen ist nur indirekt an der Reproduzierbarkeit der gewonnenen Werte meßbar. Letztere läßt sich methodisch unterteilen in die Wiederholbarkeit, d.h. den Grad der Übereinstimmung zwischen mehrfachen Beurteilungen derselben Röntgenbilder durch denselben Untersucher im zeitlichen Abstand, und die Vergleichbarkeit, d.h. den Grad der Übereinstimmung zwischen Beurteilungen derselben Röntgenbilder durch verschiedene Untersucher.

Zur Reproduzierbarkeit von Knochenalterbestimmungen nach GP wurden einige Untersuchungen veröffentlicht (2,47,63,76,83,95), jedoch nur jeweils eine zur Reproduzierbarkeit von Beurteilungen nach der Methode TW 1 (3) und TW 2 (95).

Weitaus zahlreicher sind die Veröffentlichungen zur Zuverlässigkeit der Größenprognosen nach BP-GP und TW 2 bei normalwüchsigen (1o,55,78,9o,92,1o5) und hochwüchsigen Mädchen (21,29,42,46,73,75,84,95,1o2,1o4,1o5). Letztere wurden meist als Kontrollpersonen im Rahmen von Studien zur Hochwuchsbehandlung untersucht.

Kriterien der Zuverlässigkeit sind die Richtigkeit der Prognose, d.h. die mittlere oder mediane relative Abweichung der tatsächlich erreichten von den vorhergesagten Körperhöhen in einem Untersuchungskollektiv, und die Genauigkeit, d.h. die Streubreite dieser Abweichungen, in der Literatur meist als Standardabweichung angegeben.
Aufgrund der bisher vorliegenden Untersuchungen hat sich keine der beiden genannten Prognosemethoden der anderen als eindeutig überlegen erwiesen. Allerdings sind die von den verschiedenen Untersuchern ermittelten Fehlerbreiten für beide Methoden teilweise erheblich größer als jene, die BAYLEY und PINNEAU bzw. TANNER et al. für ihre Standardkollektive normalwüchsiger Mädchen angaben. Nach den Autoren beider Methoden müßte man z.B. bei der Vorhersage der Endgröße 12-jähriger Mädchen in 95% mit einer Differenz zwischen Prognose und tatsächlich erreichter Größe von maximal etwa ± 5 cm rechnen (1o,9o).

Behandlungsmodalitäten

Zu den Modalitäten der Östrogenbehandlung gibt es zahlreiche unterschiedliche Meinungen. Diese betreffen das Alter bei Behandlungsbeginn, die Dauer der Östrogenapplikation bzw. die Kriterien für ihre Beendigung und schließlich die Wahl des Östrogenpräparats und die Dosierung:

Mehrere Studien belegen, daß ein Behandlungsbeginn bei niedrigem Skelettalter, möglichst vor dem Einsetzen des Pubertätswachstumsschubes (PWS), zu größeren Einsparungen an der Endgröße führt (15). Einige Autoren sind indes der Meinung, daß man mit der Behandlung warten solle, bis Zeichen der spontan eintretenden Pubertät vorhanden sind (71). Manche Zentren beginnen die Östrogengabe bei Erreichen einer bestimmten Körperhöhe, um einen genügend großen therapeutischen Spielraum zu haben (9).

Bei der Beendigung der Behandlung orientieren sich die meisten Zentren - gemäß einer Umfrage von CONTE und GRUMBACH - am Erreichen eines Knochenalters von ≥ 15 bis 16 Jahren nach GP, einige an der Stagnation des Wachstums und wenige am Schluß der Knie-Epiphysenfugen. Nach BP hat ein Mädchen, dessen SA-GP von 15 Jahren weder akzeleriert noch retardiert ist, 99% seiner endgültigen Körperhöhe erreicht. Dies stimmt mit der Beobachtung von SCHOEN et al.(84), daß einige Mädchen mit einem SA-GP von 15 Jahren bei Behandlungsende danach noch bis zu 2 cm wuchsen, gut überein.

Nachdem Stilböstrol wegen seiner potentiellen Karzinogenität obsolet ist (12, 1o3), stehen drei Pärparate zur Auswahl:

- Östradiolvalerat, das bereits 1962 von WHITELAW benutzt wurde, war wegen der notwendigen parenteralen Applikation weitgehend verlassen worden, wird aber in letzter Zeit wieder von einzelnen Zentren verwendet (7,71). Üblicherweise werden 3 x 1o mg pro Monat intramuskulär injiziert.
- Die aus dem Harn trächtiger Stuten gewonnenen konjugierten Östrogene (z.B. Presomen^{R}, Premarin^{R}) enthalten ein Gemisch östrogenwirksamer Substanzen, in erster Linie Östronsulfat, Equilin und Equilenin. Die übliche Tagesdosis der in den USA bevorzugt verwendeten Substanz liegt zwischen 2,5 und 1o mg (2o).
- In Europa wird dagegen meist Äthinylöstradiol (englisch: ethinylestradiol, EE) und sein 3-Methyläther Mestranol verwendet. Die täglich über einen Behandlungszeitraum von etwa 2 Jahren verabreichte Dosis beträgt im allgemeinen o.3 - o.5 mg EE. In einigen Behandlungszentren in der DDR, in Kanada und in den USA ist sie allerdings erheblich kleiner (9,2o,43,82). Zum Vergleich sei bemerkt, daß, gemessen an der Wirkung auf die Uterusschleimhaut, EE eine etwa 3o mal größere östrogene Potenz besitzt als die "konjugierten Östrogene". Ob die genannte Relation auch für die Wirkung am Epiphysenknorpel zutrifft, ist nicht bekannt. Bereits die tägliche Gabe von o.o3 mg EE pro m² Körperoberfläche führen zur vollständigen Proliferation des kindlichen Vaginalepithels (12).

Um einer Hyperplasie der Endometriumschleimhaut vorzubeugen, wird in der Regel zusätzlich zum Östrogen zyklisch ein Gestagen, z.B. Norethisteron oder Medroxyprogesteronacetat, verabreicht, nach dessen Absetzen eine Entzugsblutung stattfindet. Dieses Vorgehen bietet den Vorteil, daß auf eine Unterbrechung der Östrogengabe verzichtet werden kann (15).

Trotz des wegen der zahlreichen Variablen der Hochwuchstherapie oft schwierigen Vergleichs der von den verschiedenen Arbeitsgruppen veröffentlichten Ergebnisse hat sich die Ansicht durchgesetzt, daß der Behandlungserfolg unter anderem von der Östrogendosis abhängt. Insbesondere nach dem Eintritt des Pubertätswachstumsschubes seien Dosen von $\leq$ o.2 mg EE täglich bzw. äquivalente Dosen eines anderen Östrogenpräparates nicht effektiv (17).

An der Universitätskinderklinik Berlin hat man dennoch ein Behandlungsschema verwendet, das Äthinylöstradiol in einer Dosierung von nur 0.1 mg in 1 Dosis täglich vorsieht.

Wirkungsweise der Östrogene, Nebennierenrindenandrogene und Wachstumshormon

Es ist nicht ganz geklärt, wodurch die Östrogengabe die Einschränkung des Längenwachstums bewirkt. Es lassen sich jedoch zumindest zwei Angriffspunkte im Körper unterscheiden (1o5):

(1) Der Schluß der Epiphysenfugen wird beschleunigt. Dadurch wird der Zeitraum, in welchem ein Längenwachstum noch stattfinden kann, verkürzt.

(2) Die Wachstumsgeschwindigkeit der Röhrenknochen wird herabgesetzt.

Zu (1): Schon 1942 wurde in der Bostoner Gruppe um ALBRIGHT vermutet, daß Östrogene die Knochenreifung über eine Stimulation der Nebennierenrindenandrogene beschleunigen könnten (4). In den späten 5o'er Jahren wurde der Einfluß von Östrogenen auf die Nebennierenrinde von GOLDMAN am Tiermodell, der Ratte, untersucht (32,33,34). Er zeigte, daß Östrogene ein Enzym der Nebennierenrinde, die 3 beta - Hydroxysteroiddehydrogenase, inhibieren. Dadurch fallen mehr delta 5 - Steroide wie das schwach androgene Dehydroepiandrosteron (DHEA) und sein Sulfat (DHEAS) an und weniger delta 4 - Steroide wie das Cortisol. In klinischen Untersuchungen konnte jedoch bislang nicht festgestellt werden, daß nach einer Östrogengabe - in physiologischer Dosierung - das DHEAS im Serum tatsächlich erhöht ist (85) und daß in vivo überhaupt eine Abhängigkeit zwischen Östrogen - und DHEAS-Spiegeln besteht (22).

Über die DHEAS-Serumspiegel nach einer unphysiologisch hohen Östrogengabe, wie z.B. bei hochwüchsigen Mädchen während der Östrogenbehandlung, liegen noch keine Untersuchungen vor. Wenn Östrogene die Androgenausschüttung der Nebennierenrinde stimulierten und dadurch die Beschleunigung der Skelettreifung verursachten, müßten Messungen das DHEAS während der Östrogenbehandlung erhöht zeigen.

Zu (2): GOLDZIEHER, der 1956 die Hochwuchsbehandlung bei Mädchen beschrieb, nahm an, daß die Östrogengabe neben der vorzeitigen Epiphysenfugenreifung eine Hemmung der Wachstumshormonsekretion bewirkt (35).

Wenige Jahre später war die Konzentration des Wachstumshormons im Serum durch die Entwicklung der Radioimmunoassays meßbar geworden. Überraschenderweise zeigte sich, daß die Verabreichung von Östrogenen nicht zu einer

Senkung, sondern zu einer Erhöhung der Wachstumshormonausschüttung führen (28,64,69). Dies führt zu der Annahme, daß die Verringerung des Wachstums nicht über eine Herabsetzung der Konzentration des Wachstumshormons, sondern über die Abschwächung seiner Potenz herbeigeführt wird.
Schon 1957 hatten SALOMON und DAUGHADAY einen "sulfation factor" beschrieben (81), dessen Anwesenheit in vitro den Einbau von Sulfat in den Knorpel von Epiphysenfugen förderte und der damit für das Skelettwachstum mitverantwortlich schien. Das Wachstumshormon fanden sie dagegen am Knorpel isoliert nur gering wirksam. Heute lassen sich mehrere Peptide unterscheiden, die neben dem Einbau von Sulfat im Knorpel auch andere Wachstumsvorgänge "mediieren" und die daher, nach einem Vorschlag von DAUGHADAY, Somatomedine genannt werden (23).
An Patienten mit Akromegalie wurde beobachtet, daß ihre erhöhten Somatomedinspiegel schon wenige Tage nach der Einleitung einer hochdosierten Östrogentherapie sanken, ohne daß eine Veränderung der Wachstumshormonspiegel festzustellen war (101). Bei konstitutionell hochwüchsigen Mädchen zeigte sich das Somatomedin unter der Östrogenbehandlung ebenfalls vermindert. Mit der Abnahme des Somatomedins im Serum verringerte sich auch die Wachstumsgeschwindigkeit (72). Daher nimmt man an, daß die hochdosierte Östrogengabe zunächst zu einer Drosselung der Somatomedinproduktion führt und erst sekundär - etwa über eine negative Rückkopplung oder hiervon ganz unabhängig - zu einer vermehrten, hinsichtlich des Längenwachstums jedoch ineffektiven Ausschüttung des Wachstumshormons.

Ausschüttung des Wachstumshormons

Die Serumspiegel des Wachstumshormons unterliegen, anders als die des DHEAS, im Tagesablauf raschen Schwankungen. Anhand einzelner Meßwerte ist daher nicht festzustellen, ob ein Individuum dieses Hormon in normaler Menge ausschüttet oder nicht. Wichtig ist das Muster der Sekretion. Die Wachstumshormonspiegel werden von zahlreichen Faktoren beeinflußt und ändern sich tags in einem nicht gut vorhersagbaren Rhythmus. Nachts sind dagegen, assoziiert mit den Schlafstadien, regelmäßig Phasen verstärkter Ausschüttung (5,88).

Die Höhe der maximalen Wachstumshormonausschüttung kann mit verschiedenen Funktionstests recht zuverlässig erfaßt werden (Übersicht: 58). Bei manchen Fragestellungen ist jedoch eine Untersuchung der nächtlichen Spontansekretion sinnvoll, denn nur diese gibt das tatsächliche Muster der endogenen Wachstumshormonspiegel wieder. Die dazu nötigen nächtlichen Blutentnahmen sind allerdings für den Probanden belastend und für das Personal aufwendig.
Die nächtliche Spontansekretion des Wachstumshormons in Abhängigkeit von den Pubertätsstadien bei hochwüchsigen Mädchen soll hier untersucht werden.

II. AUFGABENSTELLUNG

An der Universitätskinderklinik Berlin werden seit 1973 konstitutionell hochwüchsige Mädchen mit Äthinylöstradiol in einer Dosierung von 0.1 mg täglich behandelt, mit dem Ziel, die ihnen vorhergesagte Endgröße zu reduzieren. Mit der in der Hochwuchsbehandlung noch unüblichen niedrigen Dosierung sollen die unphysiologische Hormonzufuhr und damit das Risiko potentieller Nebenwirkungen möglichst gering gehalten werden.
Die Ergebnisse der Therapie nach diesem Behandlungsschema möchten wir in der vorliegenden Arbeit vorstellen und diskutieren. Die Untersuchung ist in drei Abschnitte gegliedert, in denen folgende Fragen behandelt werden:

A 1. Wie reproduzierbar sind die beiden Knochenalterbestimmungsmethoden nach GREULICH und PYLE sowie nach TANNER und WHITEHOUSE (TW 2 RUS) bei hochwüchsigen Mädchen?

2. Unterscheiden sich konstitutionell hochwüchsige Mädchen hinsichtlich der Dynamik ihrer Skelettreifung von den normalwüchsigen Mädchen der Referenzkollektive von GREULICH und PYLE bzw. TANNER und WHITEHOUSE?

3. Wie zuverlässig sind die beiden Methoden nach BAYLEY und PINNEAU sowie nach TANNER und WHITEHOUSE für die Größenvorhersage bei einem Kollektiv unbehandelter konstitutionell hochwüchsiger Mädchen? Hängt die Zuverlässigkeit der Prognose vom Skelettalter oder vom chronologischen Alter der Probandinnen ab?

B 1. Wie groß sind die Einsparungen an Körperhöhe bei den mit 0.1 mg EE täglich behandelten Mädchen im Vergleich zu jenen bei einer kleinen Gruppe mit 0.3 mg EE täglich behandelter Mädchen und im Vergleich zu den Angaben in der Literatur?
Ist die Größenreduktion abhängig vom biologischen oder vom chronologischem Alter bei Behandlungsbeginn?

2. Wie verhalten sich Skelettreifung und Wachstum während und nach dem Abschluß der Behandlung?

3. Welche unerwünschten Nebenwirkungen der Behandlung wurden beobachtet?

C 1. Es soll untersucht werden, ob die tägliche Gabe von o.1 mg Äthinyl-östradiol bei konstitutionell hochwüchsigen Mädchen zu einer Stimulation der Sekretion der Nebennierenrindenandrogene führt.

2. Die physiologische Sekretion des Wachstumshormons hochwüchsiger Mädchen soll anhand der nächtlichen Spontansekretion untersucht werden. Dabei soll der Einfluß der verschiedenen Phasen der Pubertät und der Östrogenbehandlung bestimmt werden.

III. PATIENTEN UND METHODEN

Zwischen 1973 und 1983 wurden etwa 4oo Mädchen in der Poliklinik des Kaiserin Auguste Victoria Hauses (Kinderklinik der Freien Universität Berlin) wegen konstitutionellen Huchwuchses vorgestellt, von denen 6o eine Hochwuchsbehandlung mit Östrogenen erhielten. Zunächst wurden die Krankengeschichten aller seit 1973 vorgestellten Mädchen herausgesucht und in drei Gruppen eingeteilt:

- behandelte Mädchen
- unbehandelte Mädchen mit einer von den Mitarbeitern der Poliklinik erstellten Größenprognose ⩾ 178 cm und
- alle übrigen.

In der vorliegenden Arbeit werden die Daten von insgesamt 92 dieser Mädchen ausgewertet, und zwar von 43 behandelten und 49 unbehandelten Probandinnen mit einer Prognose ⩾ 178 cm. Der überwiegende Anteil der Mädchen gehört einer mittleren sozialen Schicht der einheimischen Berliner Bevölkerung an. Keines entstammt einer ausländischen Familie.

A. Methodenkritische Untersuchung zur Skelettalterbestimmung und Größenvorhersage bei konstitutionell hochwüchsigen Mädchen

1. Reproduzierbarkeit von Skelettalterbestimmungen

Zuerst untersuchen wir, wie verläßlich die Skelettalterbestimmungen konstitutionell hochwüchsiger Mädchen nach den beiden Verfahren von GREULICH und PYLE sowie TANNER et al. (TW 2 RUS-score) dann sind, wenn sie von mehreren unabhängigen Untersuchern beurteilt werden (Vergleichbarkeit) bzw. wenn die Beurteilung durch denselben Gutachter mehrfach vorgenommen wird (Wiederholbarkeit). Hierzu wurden 93 Röntgenbilder der Hand, die bei 92 Mädchen für eine Größenprognose aufgenommen worden waren, nach Abdeckung der Personendaten "blind" beurteilt.

Für die Methode nach GP erfolgte die Überprüfung der Vergleichbarkeit durch 3 Personen: durch einen Endokrinologen der Universitätskinderklinik (Gutachter 1) und durch die beiden Autoren (Gutachter 2,3). Den Röntgenaufnahmen wurden Skelettalter von 1o.o bis 14.75 Jahren zugeordnet. Aus den 93 Dreifachbestimmungen ergaben sich 279 mögliche Differenzen zwischen

je zwei Beurteilungen eines Röntgenbildes (93 Differenzen zwischen Gutachter 1 und 2 plus 93 Differenzen zwischen Gutachter 1 und 3 plus 93 Differenzen zwischen Gutachter 2 und 3). Wir stellten fest, wie häufig die Beurteilungen je zweier Untersucher um o, 3, 6 usw. Monate voneinander abwichen und um wieviel jünger bzw. älter die Skelettalter dadurch eingeschätzt worden waren. Außerdem wurde registriert, wie häufig der Abstand zwischen der "jüngsten" und der "ältesten" Skelettalterangabe o, 3, 6 usw. Monate betrug.
Zur Überprüfung der Wiederholbarkeit der Skelettalterbestimmungen nach GP beurteilten die beiden Autoren dieselben 93 Röntgenbilder nach 2 Monaten ein zweites Mal ohne Kenntnis des Vorbefundes. 47 der 93 Röntgenbilder waren außerdem bereits 2 Jahre zuvor von einem der Autoren ebenfalls "blind" beurteilt worden. Für diese Aufnahmen lagen also Dreifachbestimmungen durch denselben Untersucher vor. Die sich ergebenden Differenzen werden in gleicher Weise dargestellt wie zuvor die Abweichungen zwischen den Gutachtern.

Dieselben 93 Röntgenbilder wurden mit der Methode TW 2 (RUS-score) ebenfalls von 3 Personen beurteilt. Dritter Gutachter neben den beiden Autoren war hierfür ein mit der Methode langjährig vertrauter Mitarbeiter der Endokrinologischen Abteilung der Universitätskinderklinik (Gutachter 4). Es ergaben sich Skelettalter zwischen 1o.1o und 15.72 Jahren. Da jedoch die Beurteilungen der beiden Autoren meist nur geringfügig voneinander abwichen und vermutet wurde, daß dies wenigstens teilweise durch das vorherige gemeinsame Einüben der Methode bedingt war, wurden sie jeweils zu einer gemeinsamen Beurteilung zusammengezogen und mit der des dritten Gutachters verglichen.
Die Wiederholbarkeit der Skelettalterbestimmungen nach der Methode TW 2 (RUS-score) wurde anhand von 39 der 93 Röntgenbilder überprüft, die bereits 2 Jahre zuvor von einem der Autoren beurteilt worden waren.
Um die sich ergebenden Differenzen mit den für die Methode nach GP ermittelten vergleichbar darzustellen, wurden sie in folgende Klassen eingeteilt:

0.25 (0.13 - 0.37),
0.5 (0.38 - 0.62),
0.75 (0.63 - 0.87),
1.0 (0.88 - 1.12),
1.25 (1.13 - 1.37) Jahre usw.,
entsprechend der Progression um 3, 6, 9 usw. Monate bei der GP-Methode.

2. Abweichung des Skelettalters vom chronologischen Alter

Für die folgenden Abschnitte der Untersuchung wurde jeweils der Medianwert aus 5 Skelettalterbeurteilungen nach GP (davon je 2 von jedem der Autoren) bzw. aus 2 Bestimmungen nach TW 2 (davon eine gemeinsame Beurteilung der Autoren) benutzt. ROCHE et al. (64) konnte zeigen, daß die gemittelten Skelettalterbeurteilungen von Untersucherpaaren besser reproduzierbar waren als die von Einzeluntersuchern, und zwar sowohl bei Mehrfachbestimmungen durch dieselben Gutachter als auch im Vergleich zwischen verschiedenen Untersucherpaaren bzw. Einzeluntersuchern. Dies Vorgehen kann nicht zur Feststellung eines "wahren" Skelettalters führen, das eine virtuelle Größe darstellt. Der Medianwert repräsentiert aber die zentrale Tendenz der Beurteilung der Skelettreife durch jeweils mehrere Gutachter und ist daher zum Vergleich mit den chronologischen Altern der Probandinnen geeignet.

Zu diesem Vergleich wurden die Lebensalter der 92 Mädchen zum Zeitpunkt der Handröntgenaufnahme (1 Mädchen wurde zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten untersucht) dokumentiert und in die Gruppen < 11, $\geq 11 < 12$, $\geq 12 < 13$, $\geq 13 < 14$ und ≥ 14 Jahre eingeteilt. Gruppenweise wurden dann die Medianwerte der chronologischen Alter und der korrespondierenden Knochenalter nach GP sowie nach TW 2 ermittelt. Die Daten werden tabellarisch und grafisch dargestellt.

3. Richtigkeit und Genauigkeit der Größenvorhersagen nach BP-GP und nach TW 2

a. Patienten

Für diesen Untersuchungsteil wurden 23 konstitutionell hochwüchsige, endokrinologisch gesunde Mädchen ausgewählt, bei denen nach ausführlicher Diskussion der Problematik zwischen der Patientin, ihren Eltern und einem Mit-

arbeiter der Kinderpoliklinik von einer Östrogenbehandlung abgesehen worden war. Da die Untersuchungsgruppe (im Folgenden mit dem Buchstaben K bezeichnet) zur Kontrolle der Ergebnisse der Hochwuchsbehandlung mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol dienen soll, wurde sie im Hinblick auf eine Übereinstimmung der Ausgangsdaten mit jenen der Behandlungsgruppe A 1 (siehe unten) zusammengestellt. Hierbei wurde insbesondere auf eine größtmögliche Übereinstimmung beider Gruppen bezüglich der Skelettalter und der Wachstumspotentiale der Probandinnen geachtet, da beide Faktoren sowohl die Genauigkeit von Größenprognosen als auch die Größeneinsparung bei der Hochwuchsbehandlung beeinflussen (1o,46,9o,1o4). Als Wachstumspotential bezeichnet man den prognostizierten Größenzuwachs vom Zeitpunkt der Größenvorhersage bis zum Erreichen der Endgröße, der sich aus der Differenz zwischen Prognosebetrag und aktueller Körpergröße ergibt. Die Ausgangsdaten sind in Tabelle VI aufgeführt.

b. Körpergrößenmessungen

Der Begriff Körpergröße oder -höhe ist definiert als der im Stehen gemessene Abstand zwischen Fußsohle und Scheitel. Alle Messungen bis auf die der Endgrößen wurden vom Personal der Kinderpoliklinik an einem Stadiometer der Fa. HOLTAIN Ltd., Crymmych, Pembs., U.K., durchgeführt und in den Krankenakten dokumentiert. Der Kopf wurde bei der Messung üblicherweise in der "Frankfurter Ebene" gehalten. Dabei bilden der untere Orbitarand und der obere Rand des äußeren Gehörganges eine Horizontale, die Fersen und der Rücken berühren die Wand. Zur Vermeidung eines systematischen Fehlers wurden die Endgrößen der Probandinnen an demselben Gerät und in gleicher Weise gemessen. Wir verwenden das arithmetische Mittel der voneinander unabhängig durchgeführten Messungen der beiden Autoren, die in keinem Fall um mehr als 3 Millimeter voneinander abwichen.

Die Definition des Begriffs Endgröße warf Probleme auf. Aus der Auswertung der Daten von 194 Kindern des "Fels Longitudinal Sample", die mindestens bis zu ihrem 22. Lebensjahr beobachtet worden waren, zogen ROCHE und DAVILA den Schluß, daß als Kriterium für das Erreichen der endgültigen Größe die üblicherweise gewählte Wachstumsgeschwindigkeit von $\leq$ 1 cm/Jahr ebenso wenig geeignet sei wie der röntgenologisch gesicherte Femur- oder Tibia-

epiphysenfugenschluß. Bessere Kriterien waren ein Wachstum von jeweils < 0.5 cm in vier aufeinander folgenden Halbjahresintervallen oder - nur bei Mädchen - ein chronologisches Alter von 18 Jahren (77). Mit der Vorhersagemethode nach BP-GP wird dagegen die Körpergröße bei ausgereiftem Hand- und Handwurzelskelett prognostiziert. Setzt man allerdings eine normale, also weder retardierte noch akzelerierte Knochenreifung voraus, so dürfte bei Mädchen auch ein Skelettalter nach GP von 18 Jahren als Kriterium für den Abschluß des Größenwachstums gelten. Hierzu wiederum im Gegensatz stehen die Kriterien von TANNER und Mitarbeitern (9o), die eine Wachstumsgeschwindigkeit < 1 cm pro Jahr forderten, jedoch hinzufügten, daß die meisten der von ihnen untersuchten Personen "über die Zeit minimalen Wachstums hinaus" beobachtet wurden. Ein Skelettalter von 16 Jahren nach der Methode TW 2 (1ooo Punkte im "RUS-score") entspricht nicht der Reife des Handskeletts bzw. einem Skelettalter nach GP von 18 Jahren und ist daher als Kriterium des Wachstumsabschlusses wenig geeignet.

Die Ergebnisse von ROCHE und DAVILA veranlaßten uns, die Nachmessungen zur Feststellung der Endgröße möglichst jenseits des chronologischen Alters von 18 Jahren vorzunehmen. Dies war bei 16 der 23 Probandinnen der Gruppe K möglich. Die übrigen 7 Mädchen hatten bei der Messung ein chronologisches Alter ≥ 17 < 18 Jahre, zusätzlich war bei ihnen mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: ein Skelettalter von 18 Jahren nach GP oder ein Wachstum unter o.7 cm im letzten Jahr.

c. Größenvorhersagen

Die in den Krankenakten dokumentierten Größenvorhersagen der Mitarbeiter der Poliklinik blieben im weiteren Verlauf der Untersuchung unberücksichtigt. Sämtliche Prognosen wurden neu erstellt, wobei als Skelettalter jeweils der Medianwert aus 5 Bestimmungen nach GP bzw. 2 Bestimmungen nach TW 2 RUS-score aus dem Untersuchungsteil A.1. zugrunde gelegt wurde (siehe oben). Folgende Daten wurden den Krankengeschichten entnommen: das chronologische Alter und die Körperhöhe der Probandinnen zum Zeitpunkt der für die Knochenalterbestimmung jeweils benutzten Handröntgenaufnahme, ihr Menarchealter und die Körpergröße beider Eltern.
Bei den Vorhersagen nach BP-GP wurden gegebenenfalls Differenzen zwischen chronologischem Alter und Skelettalter ≥ 1 Jahr berücksichtigt: 3 Mädchen

waren bezüglich ihrer Knochenreifung "retardiert", 2 Mädchen "akzeleriert". Die Berechnung der Prognosen nach TANNER et al. erfolgte mit den vom chronologischen Alter ausgehenden Gleichungen und unter Berücksichtigung der mittleren Elterngröße. Hierbei veranschlagten wir die mittlere Erwachsenengröße in der Population, der die Eltern der von uns untersuchten Mädchen angehören, in Anlehnung an die bei v.HARNACK zitierten Daten der Hamburger Medizinalstatistik von 1955 mit 170 cm. Diese Daten beruhen auf Messungen an 250 000 Schulkindern und dürften für die deutsche Bevölkerung dieser Generation als repräsentativ angesehen werden (39). Die Körpergröße der Eltern war meist erfragt und nur in wenigen Fällen vom Personal der Poliklinik gemessen worden. Bei einem adoptierten Mädchen der Gruppe K konnte sie nicht in Erfahrung gebracht werden, daher konnte für dieses keine Größenprognose nach TW 2 gestellt werden.
Aus der Differenz zwischen der vorhergesagten und der tatsächlich erreichten Körperhöhe ergab sich für jede Probandin der Prognosefehler. Zur Überprüfung einer möglichen Altersabhängigkeit des Fehlers wurde die Gruppe K nach Skelettalter und chronologischem Alter dichotomisiert und die Untergruppen miteinander verglichen.

d. Statistische Verfahren

Bei den in diesem und im folgenden Abschnitt B behandelten Daten darf man in der Regel nicht a priori davon ausgehen, daß sie sich in der jeweils zugehörigen Grundgesamtheit normal verteilen. Die Prüfung der Normalverteilungsbedingung war andererseits wegen zu kleiner Stichprobenumfänge häufig nicht möglich. Zur Prüfung von Unterschiedshypothesen wurden daher verteilungsunabhängige Verfahren, der WILCOXON-Test für Paardifferenzen und der MANN-WHITNEY-Test (U-Test) angewendet. Als Stichprobenkennwerte werden in der Regel der Medianwert und die Variationsbreite, d.h. größter und kleinster Wert, sowie im Interesse eines Vergleichs mit den Untersuchungsergebnissen anderer Autoren gelegentlich zusätzlich Mittelwert und Standardabweichung angegeben.

B. Die Behandlung konstitutionell hochwüchsiger Mädchen mit o.1 mg/dl Äthinylöstradiol

1. Patienten

35 Mädchen, die mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol behandelt worden waren, bilden die Gruppe A 1, 5 Mädchen, die o.3 mg/d eingenommen hatten, bilden die Gruppe A 2.

Die übrigen 2o von insgesamt 6o behandelten Mädchen konnten aus den folgenden Gründen keiner der beiden Gruppen zugeordnet werden:

- Die Behandlung war mit konjugierten Östrogenen (Presomen^{R}) oder mit einer Äthinylöstradiol-Tagesdosis < o.1 mg durchgeführt worden (n = 5)
- Eine Patientin war unbekannt verzogen, eine weitere lehnte die Nachuntersuchung ab (n = 2)
- In einem Fall wurde die Behandlung von der Patientin abgebrochen, in einem weiteren mußte sie wegen der Manifestation eines juvenilen Diabetes mellitus vorzeitig beendet werden (n = 2).
- Die Behandlung war zum Zeitpunkt dieser Untersuchung noch nicht beendet oder das anschließende Wachstum nach den hier verwendeten Kriterien noch nicht abgeschlossen (n = 11)

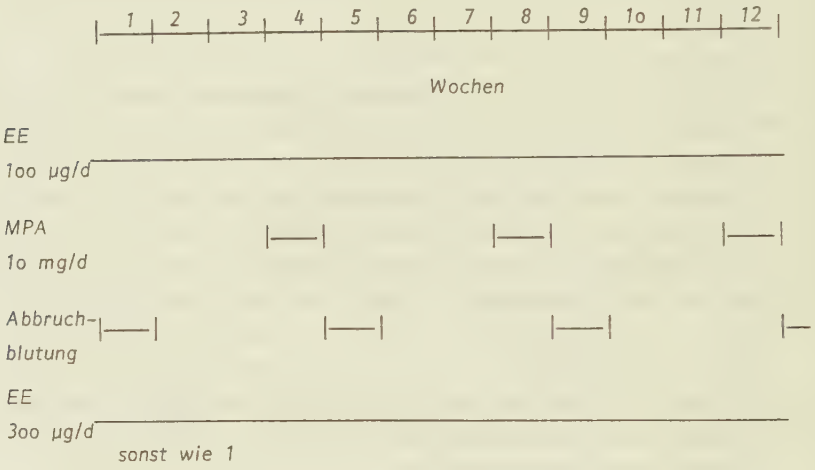
In Tabelle VII sind die Ausgangsdaten der Gruppen A 1 und A 2 und die Behandlungsergebnisse zusammengefaßt.

Für die Untersuchungen des Längenwachstums und des Fortschreitens des Skelettalters unter der Behandlung, der Nebenwirkungen und auch des Hormonstatus spielen die drei letztgenannten Ausschlußkriterien keine Rolle. Hier verwendeten wir sowohl die Daten der Mädchen der Gruppe A 1 als auch die der übrigen Mädchen, sofern sie mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol behandelt wurden.

2. Behandlungsprotokolle

Die Entscheidung zur Östrogenbehandlung wurde im Beratungsgespräch mit der Patientin und ihren Eltern getroffen, wenn diese in Kenntnis der Problematik die Behandlung dringend wünschten und die Größenprognose ≥ 183 cm betrug. Nur in wenigen Ausnahmen wurde von dieser Indikationsgrenze abgewichen.

Abb. 1: Schemata zur Behandlung des konstitutionellen Hochwuchses bei Mädchen



In der Regel kam Behandlungsschema 1 (s.Abb.1) zur Anwendung. Hierbei nahmen die Mädchen täglich, ohne Unterbrechung, o.1 mg Äthinylöstradiol (EE) oral ein, zusätzlich in jeder 4. Woche täglich 1o mg Medroxyprogesteronacetat (MPA). In der jeweils darauf folgenden Woche erfolgte eine Gestagenentzugsblutung.

Bei 5/35 Probandinnen der Gruppe A 1 hatte die Pubertät zu Behandlungsbeginn noch nicht spontan eingesetzt. Sie erhielten bis zum Auftreten von Durchbruchsblutungen, d.h. für etwa 3 Monate, täglich o.o6 mg EE ohne zusätzliches Gestagen und wurden erst danach gemäß Schema 1 weiterbehandelt. Die initial abweichende Behandlung dieser 5 Mädchen wurde bei der Auswertung der Ergebnisse in Gruppe A 1 nicht berücksichtigt.

Schema 2 unterscheidet sich vom Schema 1 lediglich durch die dreifach höhere Äthinylöstradiol-Tagesdosis. Es kam zur Anwendung, wenn

- *die Behandlung anderenorts so begonnen worden war,*
- *die Größenvorhersage während der initialen Behandlung nach Schema 1 weiter deutlich anstieg, sowie*
- *bei Mädchen mit extrem hoher Größenerwartung, deren Körperhöhe bei der ersten Vorstellung in der Poliklinik bereits 18o cm überschritten hatte.*

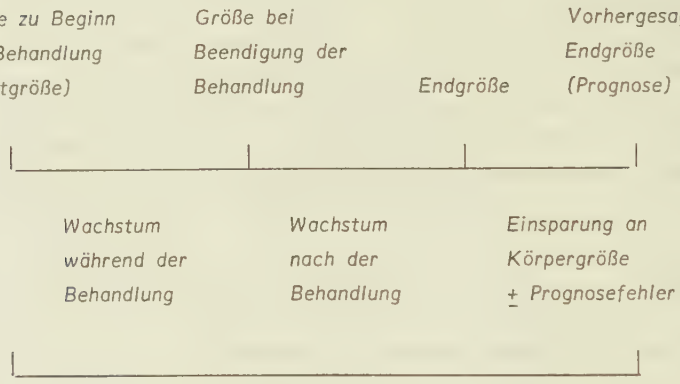
Der Behandlung ging eine eingehende Untersuchung auch des Hormonstatus (siehe Abschnitt C) voraus. Während der Behandlung wurden die Mädchen in der Regel vierteljährlich in der Poliklinik vorgestellt, dabei wurde halbjährlich das Skelettalter bestimmt.
Die Behandlung wurde in der Mehrzahl der Fälle beendet, wenn 2 Röntgenaufnahmen der Hand $\geq$ 15 Jahre nach GREULICH und PYLE beurteilt worden waren. Der zeitliche Abstand zwischen den beiden Röntgenaufnahmen betrug 3 - 6 Monate. Eine letzte Vorstellung erfolgte 6 Monate nach dem Absetzen der Behandlung, bei Bedarf, etwa bei noch unregelmäßigen Monatsblutungen, auch danach.

3. Vorgehen

a. Bestimmung der erzielten Einsparung an Körperhöhe

Die Größenvorhersagen der Probandinnen der Gruppen A 1 und A 2 wurden, mit zwei Ausnahmen, in gleicher Weise neu bestimmt, wie dies für die Gruppe K unter III.A.3.c. beschrieben wurde. Wieder wurde jeder Prognose der Medianwert aus 5 Skelettalterbeurteilungen nach GP bzw. 2 Beurteilungen nach TW 2 desjenigen Röntgenbildes zugrunde gelegt, das unmittelbar vor dem Behandlungsbeginn aufgenommen wurde. In zwei Fällen war die Körpergröße der Eltern unbekannt, so daß bei der Auswertung nach TW 2 nur 33 Mädchen berücksichtigt werden konnten. Wie bei der Kontrollgruppe K erfolgte die Messung der Endgröße in der Mehrzahl der Fälle (bei 22/35 Mädchen) bei einem chronologischen Alter von $\geq$ 18 Jahren. 3 weitere Mädchen waren bei der Nachmessung zwischen 17.7 und 17.9 Jahren alt, die übrigen 1o Probandinnen waren im letzten, mindestens 1 Jahr umfassenden Beobachtungszeitraum nur noch $\leq$ 7 mm/Jahr gewachsen.
Aus der Differenz zwischen der vorhergesagten und der tatsächlich erreichten Körperhöhe ergab sich jeweils die durch die Behandlung erzielte Einsparung an Körperhöhe einschließlich des individuell nicht bestimmbaren Prognosefehlers. Die in der Kontrollgruppe K festgestellte Differenz zwischen den vorhergesagten und den gemessenen Endgrößen sollte als Anhalt für die Größe des Vorhersagefehlers in Gruppe A 1 dienen.

Abb. 2: Zusammenhang wichtiger Begriffe in der Behandlung des konstitutionellen Hochwuchses



Zur Überprüfung der Frage, ob ein frühzeitiger Behandlungsbeginn mit einer größeren Einsparung an Körperhöhe verknüpft ist, wurde die Gruppe A 1 nach dem Skelettalter nach GP bei Behandlungsbeginn künstlich dichotomisiert und die beiden Untergruppen miteinander verglichen.
Die Behandlungsergebnisse in der Untergruppe der biologisch älteren Mädchen wurden außerdem aufgrund ähnlicher Ausgangsdaten zum Vergleich mit jenen in der mit o.3 mg/d EE behandelten Gruppe A 2 herangezogen.

b. Skelettreifung und Wachstum während und nach der Behandlung

29 Mädchen waren zu den vorgesehenen Kontrolluntersuchungen so regelmäßig erschienen, daß verwendbare Reihen von Röntgenaufnahmen existierten. Alle während der Behandlung angefertigten Röntgenaufnahmen der Hand wurden von einem der Autoren nach GP beurteilt.
Die Vorstellungstermine der 29 Probandinnen wichen in keinem Fall mehr als zwei Monate von den vorgesehenen Halbjahresintervallen ab. Bei geringen Abweichungen wurde der genaue Skelettalterzuwachs durch Interpolation ermittelt.
Bei o, 6 und 12 Monaten Behandlungsdauer lagen Aufnahmen aller 29 Mädchen vor. Nach 18 und 24 Monaten konnten nur noch die Bilder von 21 bzw. 13 Mädchen ausgewertet werden, da bei den übrigen die Behandlung bereits beendet

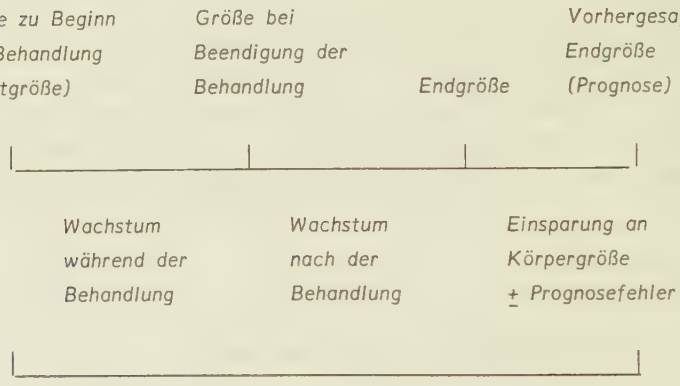
Der Behandlung ging eine eingehende Untersuchung auch des Hormonstatus (siehe Abschnitt C) voraus. Während der Behandlung wurden die Mädchen in der Regel vierteljährlich in der Poliklinik vorgestellt, dabei wurde halbjährlich das Skelettalter bestimmt.
Die Behandlung wurde in der Mehrzahl der Fälle beendet, wenn 2 Röntgenaufnahmen der Hand $\geq$ 15 Jahre nach GREULICH und PYLE beurteilt worden waren. Der zeitliche Abstand zwischen den beiden Röntgenaufnahmen betrug 3 - 6 Monate. Eine letzte Vorstellung erfolgte 6 Monate nach dem Absetzen der Behandlung, bei Bedarf, etwa bei noch unregelmäßigen Monatsblutungen, auch danach.

3. Vorgehen

a. Bestimmung der erzielten Einsparung an Körperhöhe

Die Größenvorhersagen der Probandinnen der Gruppen A 1 und A 2 wurden, mit zwei Ausnahmen, in gleicher Weise neu bestimmt, wie dies für die Gruppe K unter III.A.3.c. beschrieben wurde. Wieder wurde jeder Prognose der Medianwert aus 5 Skelettalterbeurteilungen nach GP bzw. 2 Beurteilungen nach TW 2 desjenigen Röntgenbildes zugrunde gelegt, das unmittelbar vor dem Behandlungsbeginn aufgenommen wurde. In zwei Fällen war die Körpergröße der Eltern unbekannt, so daß bei der Auswertung nach TW 2 nur 33 Mädchen berücksichtigt werden konnten. Wie bei der Kontrollgruppe K erfolgte die Messung der Endgröße in der Mehrzahl der Fälle (bei 22/35 Mädchen) bei einem chronologischen Alter von $\geq$ 18 Jahren. 3 weitere Mädchen waren bei der Nachmessung zwischen 17.7 und 17.9 Jahren alt, die übrigen 1o Probandinnen waren im letzten, mindestens 1 Jahr umfassenden Beobachtungszeitraum nur noch $\leq$ 7 mm/Jahr gewachsen.
Aus der Differenz zwischen der vorhergesagten und der tatsächlich erreichten Körperhöhe ergab sich jeweils die durch die Behandlung erzielte Einsparung an Körperhöhe einschließlich des individuell nicht bestimmbaren Prognosefehlers.
Die in der Kontrollgruppe K festgestellte Differenz zwischen den vorhergesagten und den gemessenen Endgrößen sollte als Anhalt für die Größe des Vorhersagefehlers in Gruppe A 1 dienen.

Abb. 2: Zusammenhang wichtiger Begriffe in der Behandlung des konstitutionellen Hochwuchses



Zur Überprüfung der Frage, ob ein frühzeitiger Behandlungsbeginn mit einer größeren Einsparung an Körperhöhe verknüpft ist, wurde die Gruppe A 1 nach dem Skelettalter nach GP bei Behandlungsbeginn künstlich dichotomisiert und die beiden Untergruppen miteinander verglichen.
Die Behandlungsergebnisse in der Untergruppe der biologisch älteren Mädchen wurden außerdem aufgrund ähnlicher Ausgangsdaten zum Vergleich mit jenen in der mit o.3 mg/d EE behandelten Gruppe A 2 herangezogen.

b. Skelettreifung und Wachstum während und nach der Behandlung

29 Mädchen waren zu den vorgesehenen Kontrolluntersuchungen so regelmäßig erschienen, daß verwendbare Reihen von Röntgenaufnahmen existierten. Alle während der Behandlung angefertigten Röntgenaufnahmen der Hand wurden von einem der Autoren nach GP beurteilt.
Die Vorstellungstermine der 29 Probandinnen wichen in keinem Fall mehr als zwei Monate von den vorgesehenen Halbjahresintervallen ab. Bei geringen Abweichungen wurde der genaue Skelettalterzuwachs durch Interpolation ermittelt.
Bei o, 6 und 12 Monaten Behandlungsdauer lagen Aufnahmen aller 29 Mädchen vor. Nach 18 und 24 Monaten konnten nur noch die Bilder von 21 bzw. 13 Mädchen ausgewertet werden, da bei den übrigen die Behandlung bereits beendet

worden war.

Bei jeder Vorstellung in der Poliklinik wurde die Körpergröße am selben geeichten Stadiometer gemessen. Daher ließ sich bei diesen 29 Mädchen auch die Änderung der Wachstumsgeschwindigkeit berechnen. Wieder wurde bei geringen Abweichungen der Vorstellungstermine von den Halbjahresintervallen der Zuwachs an Körpergröße durch Interpolation korrigiert.
Der Größenzuwachs nach Behandlungsende ergibt sich aus der Differenz zwischen der Endgröße und der bei Behandlungsende festgestellten Körpergröße. Erstere wurde, wie oben erläutert, von den Autoren bei einem Lebensalter von meist über 18 Jahren gemessen, letztere wurde den Akten der Poliklinik entnommen. Bei 35 Mädchen der Gruppen A 1 und A 2 waren bei Therapieende Röntgenaufnahmen der Hand aufgenommen worden, die von einem der Autoren nach GP beurteilt wurden.

c. Statistische Verfahren

Wie bereits in Abschnitt A kommen zur Prüfung von Unterschiedshypothesen verteilungsunabhängige Verfahren (WILCOXON-Test, MANN-WHITNEY-Test) zur Anwendung.
Für die mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol erzielbare Größeneinsparung wurde der 95% - Vertrauensbereich ermittelt. Bei Stichproben mit einem Umfang von $n \geq 3o$ kann unabhängig von der Verteilungsform der Daten ihr Mittelwert $\bar{x}$ und ihre Standardabweichung s zur Bestimmung des Vertrauensbereiches für den Mittelwert μ der Grundgesamtheit herangezogen werden (18). Für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ergibt sich

$$\Delta \, crit = \bar{x} \pm 1.96 \, \hat{\sigma}_{\bar{x}} ,$$

wobei der Standardfehler des Mittelwertes (SEM)

$$\hat{\sigma}_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{s^2}{n - 1}}$$

Der Populationsparameter μ liegt dann mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% im Bereich

$$\bar{x} - 1.96 \, \hat{\sigma}_{\bar{x}} \leq \mu \leq \bar{x} + 1.96 \, \hat{\sigma}_{\bar{x}} .$$

C. Hormonuntersuchungen an konstitutionell hochwüchsigen Mädchen außerhalb und während der Behandlung mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol

1. Nebennierenrindenandrogene

Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) gilt als geeigneter Parameter zur Erfassung der androgenen Aktivität im Serum der Frau. Dieses Steroid stammt fast ausschließlich aus den Nebennierenrinden. Seine tageszeitlichen Schwankungen sind nur gering, so daß Einzelmessungen aussagekräftig sind. DHEAS ist gut lagerungsbeständig. Für unsere Untersuchung griffen wir daher auf die vorhandenen, bei -15 bis -2o Grad Celsius tiefgekühlten Seren des pädiatrischen Hormonlabors zurück. Diese Seren waren 1 - 9 Jahre lang gelagert worden.

Insgesamt wurden 7 Paare Serumproben von 6 hochwüchsigen Mädchen untersucht. Die erste Probe eines Paares war jeweils vor dem Behandlungsbeginn, die zweite Probe während der Behandlung mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol abgenommen worden.
Die Bestimmung der Hormonaktivität erfolgte mit einem Radioimmunoassay nach der Methode von BUSTER und ABRAHAM wie bei KORTH-SCHÜTZ beschrieben (5o). Innerhalb eines Ansatzes betrug die mittlere Richtigkeit 5,2% und die mittlere Präzision 4.9%. Da alle Proben in einem Ansatz bestimmt werden konnten, entfällt hier der Inter-Assay-Fehler.

Die statistische Analyse der Ergebnisse erfolgte mit Student's t-Test für abhängige Stichproben bei zweiseitiger Fragestellung.

2. Wachstumshormon: Nachttests

Die Serumkonzentrationen des Wachstumshormons zur Nachtzeit (2o - 6 Uhr) wurden bei 22 konstitutionell hochwüchsigen, abgesehen davon endokrinologisch unauffälligen Mädchen während der Pubertät gemessen. Insgesamt 27 Nachttests wurden vor (n = 19), während (n = 4) und nach (n = 4) der Behandlung mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol durchgeführt.
Die Probandinnen wurden dazu stationär aufgenommen. Bereits am Morgen wurde ein venöser Zugang gelegt. Das Abendessen wurden gegen 17 Uhr eingenommen. Spätestens ab 2o Uhr wurde halbstündlich Blut entnommen. Bis zum Löschen des Lichtes gegen 22 Uhr beschäftigten sich die Mädchen frei im Zimmer. Die Blutentnahmen wurden bis zumindest 6 Uhr morgens weitergeführt,

nach Möglichkeit ohne ein Wecken der Probandin.
In einem Fall (Nr. 14) wurde ein 24-Stunden-Profil der Wachstumshormonausschüttung mit 2-stündlichen Blutentnahmen angefertigt.
Bei allen Tests werteten wir nur die in den 1o Stunden zwischen 2o und 6 Uhr abgenommenen Proben aus.

Die Bestimmung der Proben erfolgte mit einem Radioimmunoassay (RIA).
Die untere Nachweisgrenze betrug o.3 ng/ml, die obere Meßgrenze war 2o ng/ml. Lag ein Wert oberhalb 2o ng/ml, wurde eine Verdünnung dieser Serumprobe nachgemessen. Die Richtigkeit der RIA war 98.3% bei 5 ng/ml und 1o5% bei 1o ng/ml. Der Inter-Assay-Variationskoeffizient von 6 Assays betrug 11.6% bei 5 ng/ml und 9.7% bei 1o ng/ml.

Zur Beschreibung der Sekretion des Wachstumshormons wurde in der Literatur wiederholt die Fläche unter der Kurve herangezogen ("ICGH", integrated concentration of growth hormone). Da die Höhe der Hormonkonzentration auf der Abszisse des Graphen dabei linear aufgetragen wird, ist die ICGH im Grunde einfach eine dem Mittelwert direkt proportionale Größe.
Diese Art der Beschreibung ist insofern problematisch, als eine Grundvoraussetzung, nämlich die Normalverteilung der Meßwerte, nicht erfüllt ist. Im weiteren gingen wir daher bei der Auswertung von der Größe aus, die zur Beschreibung linkssteil verteilter Meßwerte üblich ist, dem Median.

Klinisch relevant erschien uns auch die Feststellung, wieviel Prozent der Werte eines Nachttests über 6.9 ng/ml liegen. Ein Anstieg auf 7 ng/ml darf als ausreichende Sekretion des Hormons auf einen Stimulus hin gelten und ist nicht mehr als Basalwert anzusehen. FINKELSTEIN interpretierte diesen Quotienten als Dauer der Sekretion (25).

Die höchsten erreichten Serumwerte waren bei 2o der 27 Nachttests bekannt. Bei 7 Tests war auf eine genaue Bestimmung der Maximalwerte mit einer Verdünnung verzichtet worden. Der Versuch, die entsprechenden Proben nachträglich exakt zu bestimmen, schlug fehl, denn in den mehrere Jahre lang bei - 15 bis - 2o Grad Celsius gelagerten Seren wurde nur noch zwischen 2o und 5o% der ursprünglich gemessenen Hormonaktivität wiedergefunden.

Die Korrelationskoeffizienten wurden mit dem Programm Biostatistics auf einem Personalcomputer Apple IIc für die bestmögliche curvilineare Regression berechnet. Die statistische Analyse der Ergebnisse erfolgte mit dem MANN-WHITNEY-Test mit Korrektur für verbundene Ränge und mit dem Chi-Quadrat-Vierfeldertest. Signifikanzen wurden stets für zweiseitige Fragestellungen angegeben.

IV. ERGEBNISSE

A. 1. Reproduzierbarkeit von Skelettalterbestimmungen

a. Methode GREULICH-PYLE

Vergleichbarkeit

Die Häufigkeit, mit der die Skelettalterbeurteilungen zwischen je zweien der drei Gutachter um o, 3, 6, 9 oder 12 Monate nach oben oder unten abwichen, ist in Tabelle II aufgeführt.

Tabelle II: Vergleichbarkeit von Skelettalterbeurteilungen nach GP: Häufigkeit der Abweichungen bei der Bestimmung von 93 Röntgenbildern zwischen je 2 von 3 Gutachtern (G1, G2, G3)

Abweichung (Monate)	G2 - G1	G2 - G3	G3 - G1	Summe der Abweichungen	in %
± o	46	5o	47	143	51,3
± 3	36	33	35	1o4	37,2
± 6	6	9	7	22	7,9
± 9	4	1	3	8	2,9
± 12	1	o	1	2	o,7
Summe	93	93	93	279	

Bei 51,3% der Aufnahmen stimmten die Beurteilungen je zweier Untersucher miteinander überein. In 88.5 % der Bestimmungen betrug die Abweichung ≤ 3 Monate, in 96,4 % ≤ 6 Monate, im Mittel lag sie bei ± 1.9 Monaten. Der Gutachter 2 schätzte die Skelettalter am "jüngsten" ein. Seine Beurteilungen lagen im Mittel um o.8 Monate unter denen des Gutachters 3 und um 1.1 Monate unter denen des Gutachters 1. Betrachtet man den Abstand zwischen dem niedrigsten und dem höchsten Knochenalter, das jedem Röntgenbild zugeordnet wurde, sind die Ereignisse erwartungsgemäß etwas ungünstiger. Völlige Übereinstimmung zwischen allen drei Untersuchern war in 34.4 % der Beurteilungen (bei 32 von 93 Röntgenbildern) gegeben. In 78.5 % betrug der Abstand zwischen der niedrigsten und der höchsten Skelettalterbeurteilung ≤ 3 Monate, in 92.5 % ≤ 6 Monate. Im Mittel betrug er 2.9 Monate. Die höchste errechnete Differenz von 12 Monaten ergab sich nur bei 2 von 93 Röntgenbildern.

Wiederholbarkeit

Die Ergebnisse der wiederholten Beurteilung der 93 Handröntgenbilder durch zwei Untersucher sind in Tabelle III dargestellt. In knapp 52 % war das bei der Wiederholung der Bestimmung gefundene Skelettalter mit dem 2 Monate zuvor der Aufnahme zugeordneten Skelettalter identisch. Bei insgesamt 89.8 % war die Differenz $\leq$ 3 Monate und bei 98.4 % $\leq$ 6 Monate gegenüber der ersten Beurteilung. Im Mittel betrug die Abweichung $\pm$ 1.8 Monate.

Tabelle III: Wiederholbarkeit von Skelettalterbeurteilungen nach GP: Häufigkeit der Abweichungen zwischen der 1. und der 2., im Abstand von 2 Monaten durchgeführten Bestimmung von 93 Röntgenbildern durch 2 Gutachter (G2, G3)

Abweichung (Monate)	G2	G3	Summe	in %
$\pm$ o	4o	56	96	51,6
$\pm$ 3	38	33	71	38,2
$\pm$ 6	12	4	16	1o,2
$\pm$ 9	3	o	3	1,6
Summe	93	93	186	

Für 47 Handröntgenaufnahmen lagen jeweils 3 Skelettalterbeurteilungen nach GP durch denselben Untersucher vor. 27 mal, also bei 57.5 % der Röntgenbilder, waren die zugeordneten Skelettalter identisch. Bei 89.4 % betrug der Abstand zwischen der "jüngsten" und der "ältesten" Beurteilung $\leq$ 3 Monate, bei 97.9 % $\leq$ 6 Monate und nur in einem Fall 9 Monate. Die mittlere Abweichung betrug $\pm$ 1.7 Monate und zwar somit nicht größer als jene, die bei der zweimaligen Bestimmung der 93 Röntgenbilder durch die beiden Autoren festgestellt wurde.

b. Methode TANNER-WHITEHOUSE (TW 2 RUS-score)

Vergleichbarkeit

Tabelle IV zeigt die Häufigkeit der Abweichungen der jeweils gemeinsamen Beurteilung der 93 Röntgenaufnahmen durch die Autoren (G2, G3) von der des

weiteren Gutachters (G4).

Tabelle IV: Vergleichbarkeit von Skelettalterbeurteilungen nach TW 2 RUS-score: Häufigkeit der Abweichungen zwischen der gemeinsamen Bestimmung zweier Untersucher (G2/G3) und der eines dritten Gutachters (G4)

Abweichung (Jahre)	G2/G3 - G4	in %
± 0.00 (0.00 - 0.12)	38	40,9
± 0.25 (0.13 - 0.37)	32	34,4
± 0.50 (0.38 - 0.62)	12	12,9
± 0.75 (0.63 - 0.87)	4	4,3
± 1.00 (0.88 - 1.12)	2	2,1
± 1.25 (1.13 - 1.37)	4	4,3
± 1.50 (1.38 - 1.62)	0	0,0
± 1.75 (1.63 - 1.87)	1	1,1
Summe	93	

Die mittlere absolute Abweichung betrug 3.5 Monate und übertraf damit die bei Verwendung der Methode GP gefundenen Differenzen. Überraschend war die hohe relative Abweichung der Beurteilungen: Der Gutachter 4 schätzte die Knochenalter der Mädchen im Mittel um 3 Monate älter ein als die beiden Autoren. Dieses Ergebnis beruht hauptsächlich auf Differenzen bei der Beurteilung der Skelettalter einiger jüngerer Mädchen, die zum Teil durch das der Methode TW 2 eigene "scoring", also die Gewichtung der Reife einzelner Knochen, erklärt werden (vgl. Diskussion).

Wiederholbarkeit

Für die zweimalige Beurteilung von 39 der 93 Röntgenbilder nach TW 2 durch einen der Autoren im Abstand von etwa 2 Jahren wurden folgende Abweichungen festgestellt:
Bei 43.6 % der Aufnahmen stimmte das früher ermittelte mit dem später zugeordneten Skelettalter überein. Die Differenz war in 76.9 % der Bestimmungen ± 0.25 (0.13 - 0.37) und in 97.4 % ± 0.50 (0.38 - 0.62) Jahre. Die mittlere Abweichung betrug 0.22 Jahre = 2.6 Monate, die größte ermittelte Abweichung 0.66 Jahre.

In den Abbildungen 3 und 4 werden die Ergebnisse zur Reproduzierbarkeit der Skelettalterbestimmungen nach den Methoden von GREULICH und PYLE und von TANNER und WHITEHOUSE bei 93 Handröntgenaufnahmen von hochwüchsigen Mädchen einander gegenübergestellt.

Abbildung 3: Vergleichbarkeit von Skelettalterbestimmungen nach GP (links) und nach TW 2 RUS-score (rechts): Häufigkeit, mit der die Beurteilungen je zweier Gutachter um o, 3, 6, 9 und > 9 Monate voneinander abwichen, in Prozent der gebildeten Differenzen.

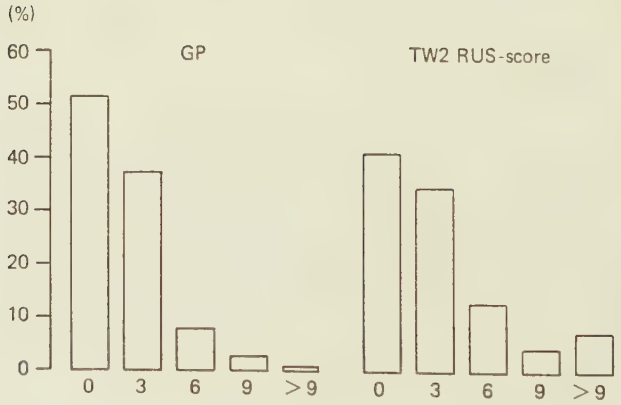
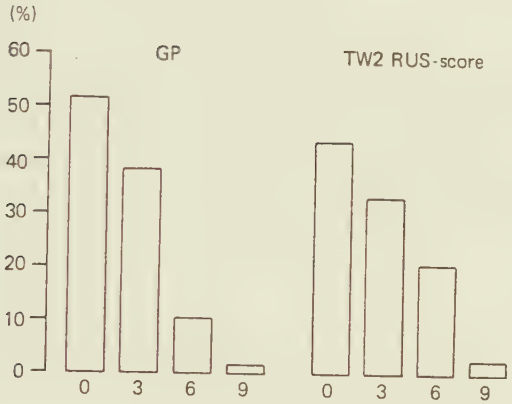


Abbildung 4: Wiederholbarkeit von Skelettalterbestimmungen nach GP (links) und nach TW 2 RUS-score (rechts): Häufigkeit, mit der die im zeitlichen Abstand wiederholten Beurteilungen derselben Röntgenbilder von den früheren Bestimmungen um 0, 3, 6 und 9 Monate voneinander abwichen, in Prozent der gebildeten Differenzen.



2. Abweichung des Skelettalters vom chronologischen Alter

In Tabelle V a werden die den 93 Handröntgenaufnahmen zugeordneten Skelettalter nach GP und nach TW 2 mit den in 5 Gruppen unterteilten, korrespondierenden chronologischen Altern verglichen. In Abbildung 5 und Tabelle V b sind die Abweichungen mit den jeweiligen Variationsbreiten dargestellt.

Tabelle V a: Skelettalter nach GREULICH und PYLE (SA-GP) sowie nach TANNER und WHITEHOUSE (TW 2 RUS-score) und korrespondierende Lebensalter bei konstitutionell hochwüchsigen Mädchen. Alle Angaben sind Medianwerte in Jahren.

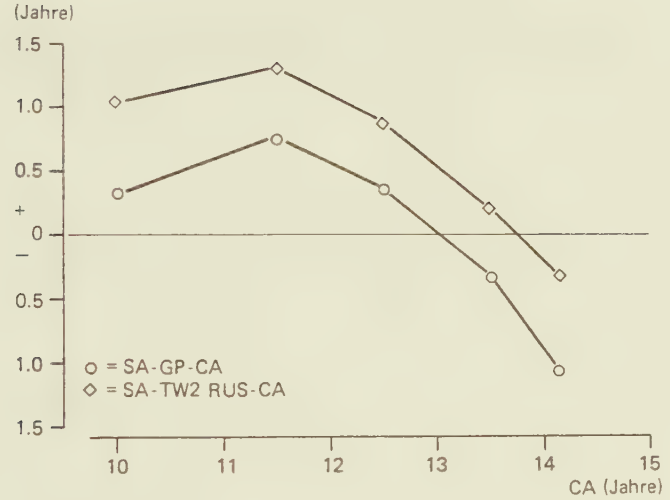
Altersgruppe	n	CA	SA-GP	SA-TW 2
< 11	5	1o.o8	1o.75	11.63
⩾ 11 < 12	18	11.5o	12.25	13.14
⩾ 12 < 13	31	12.5o	12.75	13.23
⩾ 13 < 14	32	13.43	13.oo	13.46
⩾ 14	7	14.17	13.25	13.98

Bei den Mädchen < 13 Jahre (n = 54) war das Skelettalter nach GP gegenüber dem Lebensalter um 4 bis 9 Monate, im Median um 6.o Monate, vorangeschritten, das Skelettalter nach TW 2 sogar um 1o.5 bis 15.5, im Median um 12.3 Monate. In dieser Gruppe waren 1o Mädchen, deren Skelettalter nach GP > 1 Jahr über ihrem chronologischen Alter lag, die also nach GREULICH und PYLE "akzeleriert" waren, dagegen nur 3 "retardierte" Mädchen, deren SA-GP > 1 Jahr unterhalb ihres chronologischen Alters lag.

Bei den 39 Mädchen ⩾ 13 Jahre war demgegenüber das Skelettalter nach GP um 4 bis 13 Monate, im Median um 6.o Monate, im Vergleich zum chronologischen Alter verzögert. In dieser Gruppe befanden sich 8 "retardierte" , aber nur 3 "akzelerierte" Mädchen. Das Skelettalter nach TW 2 entsprach bei diesen älteren Probandinnen mit einer positiven Abweichung < 1 Monat fast dem Lebensalter.

In allen Altersgruppen lagen die Skelettalterwerte nach der Methode TW 2 erheblich über den zugehörigen Skelettalterwerten nach GP. Der mittlere Abstand bei allen 93 Handröntgenaufnahmen betrug 8.2 Monate.

Abbildung 5 und Tabelle V b: Differenzen zwischen den Skelettaltern nach GP sowie nach TW 2 (RUS-score) und den korrespondierenden Lebensaltern bei 5 Altersgruppen konstitutionell hochwüchsiger Mädchen. Angegeben sind jeweils Median und Variationsbreite der Abweichungen, dargestellt lediglich der Medianwert.

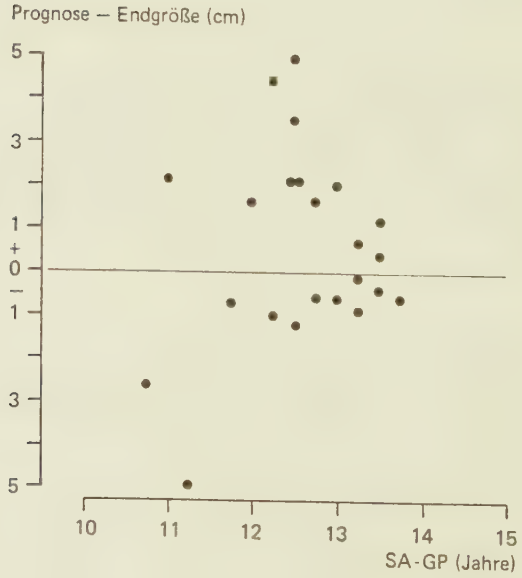


Altersgruppe	n	SA-GP minus CA	SA-TW 2 minus CA
< 11	5	0.33 (-0.17 bis 1.42)	1.02 (0.14 bis 2.98)
< 12	18	0.75 (-1.08 bis 1.67)	1.28 (0.03 bis 2.23)
< 13	31	0.33 (-1.25 bis 2.17)	0.87 (0.16 bis 2.27)
< 14	32	-0.33 (-1.42 bis 1.42)	0.20 (-0.92 bis 2.39)
⩾ 14	7	-1.08 (-1.83 bis -0.33)	-0.32 (-1.48 bis 0.11)

3. *Richtigkeit und Genauigkeit der Größenvorhersagen nach BP-GP und nach TW 2*

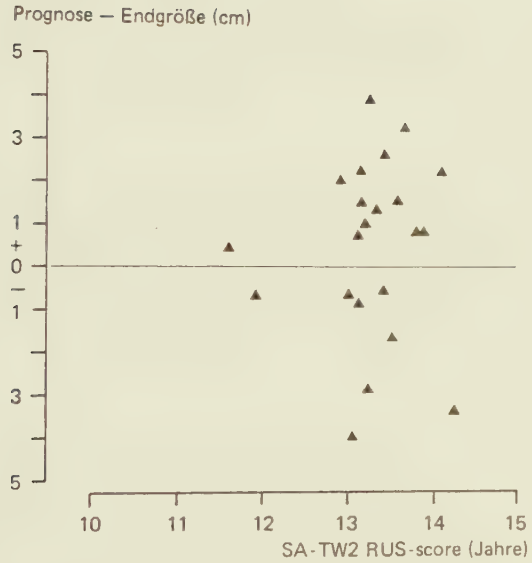
Zur Beantwortung der Frage, um welchen Betrag und mit welcher Genauigkeit die Erwachsenengröße konstitutionell hochwüchsiger Mädchen bei Anwendung der beiden genannten Methoden von uns über- oder unterschätzt wird, wurden die Abweichungen der tatsächlichen Endgrößen von den Prognosen bei den 23 unbehandelten Probandinnen der Kontrollgruppe K festgestellt.

Abbildung 6: Abweichungen der Endgrößen von den zugehörigen Prognosen nach BP-GP (Prognose minus Endgröße) in der Kontrollgruppe K (n = 23) in Abhängigkeit vom Skelettalter nach GP.



Die Abbildungen 6 und 7 zeigen diese Abweichungen in Abhängigkeit von dem Skelettalter, das der für die Prognose maßgeblichen Handröntgenaufnahme jeweils zugeordnet wurde.

Abbildung 7: Abweichungen der Endgrößen von den zugehörigen Prognosen nach TW 2 (Prognose minus Endgröße) in der Kontrollgruppe K (n = 22) in Abhängigkeit vom Skelettalter nach TW 2 RUS-score.



Bei Betrachtung der Abbildungen fällt zunächst auf, daß die Skelettalter nach TW 2 zum Zeitpunkt der Handröntgenaufnahme insgesamt erheblich über den korrespondierenden Skelettaltern nach GP lagen. Die Differenz betrug auch hier etwa 8 Monate (Variationsbreite 0.2 bis 1.3 Jahre). Die jeweilige Abweichung der Skelettalter nach GP bzw. nach TW 2 vom korrespondierenden chronologischen Alter entsprach in den einzelnen Altersgruppen etwa den in Tabelle Vb aufgeführten Werten.

Obwohl die Prognosen nach TW 2 mit jenen nach der Methode BP-GP im Median fast übereinstimmten (vgl. Tabelle VI), waren die Differenzen zwischen den beiden für jede Probandin getroffenen Vorhersagen in einzelnen Fällen doch erheblich (Variationsbreite -3.1 bis 4.2 cm). Ein Zusammenhang dieser Prognosedifferenz mit der Höhe der Differenz zwischen den zugehörigen Skelettalterwerten nach GP und TW 2 war jedoch nicht erkennbar.

a. Richtigkeit und Genauigkeit der Prognosen nach BP-GP

Richtigkeit

Bei Verwendung der Methode BP-GP betrug die Differenz: Prognose minus Endgröße für alle Mädchen ($n = 23$) im Median 0.4 cm (Variationsbreite -4.9 bis 4.9 cm) bzw. 0.6 $\pm$ 2.2 cm (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung). Um diesen Betrag wurde die tatsächliche Körperhöhe unserer Probandinnen im Alter von etwa 18 Jahren also überschätzt. Diese Differenz erwies sich im WILCOXON-Test jedoch als nicht signifikant ($p > 0.2$, zweiseitiger Test).

Die Endgröße der beiden bezüglich ihres SA-GP "akzelerierten" Mädchen in Gruppe K wurde am stärksten überschätzt (um 4.4 bzw. um 4.9 cm). Bei Aussonderung der beiden Werte aus der Stichprobe verschiebt sich der Medianwert zu -0.1 cm, am genannten Gesamtergebnis wird jedoch nichts verändert.

Um zu prüfen, ob sich die zum Zeitpunkt der Handröntgenaufnahme biologisch jüngeren Mädchen von den biologisch älteren hinsichtlich der Richtigkeit ihrer Größenvorhersagen unterschieden, wurden die 23 Probandinnen der Gruppe K nach dem Skelettalter unterteilt.
Hiernach ergab sich folgendes Bild: Die Endgröße der 7 Mädchen mit einem SA-GP < 12.5 Jahre wurde im Median um 0.7 cm unterschätzt (Variationsbreite

-4.9 bis 4.4 cm), die der 16 Mädchen mit einem SA-GP ≥ 12.5 Jahre um o.6 cm überschätzt (Variationsbreite -1.2 bis 4.9 cm). Der Unterschied erwies sich im U-Test jedoch als nicht bedeutsam (p > o.25, zweiseitiger Test).

Analog wurde eine mögliche Abhängigkeit der Vorhersagerichtigkeit vom chronologischen Alter der Mädchen zum Zeitpunkt der Handröntgenaufnahme überprüft: 1o Probandinnen mit einem Lebensalter < 12.5 Jahre wurden im Median um o.5 cm überschätzt, während die Überschätzung bei 13 Probandinnen mit einem chronologischen Alter ≥ 12.5 Jahre nur o.2 cm betrug. Auch diese Differenz war nicht signifikant (zweiseitiger U-Test, p > o.5).

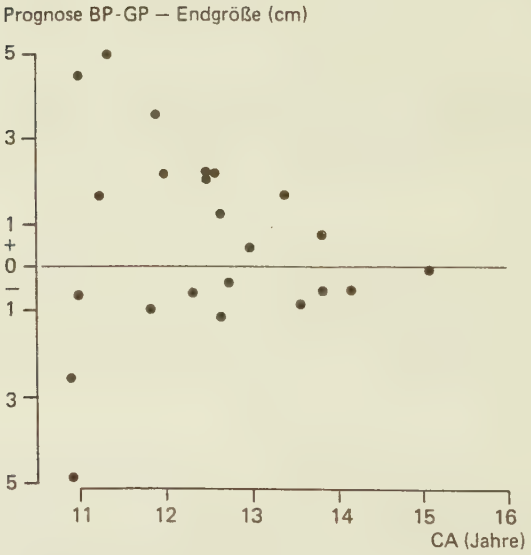
Genauigkeit

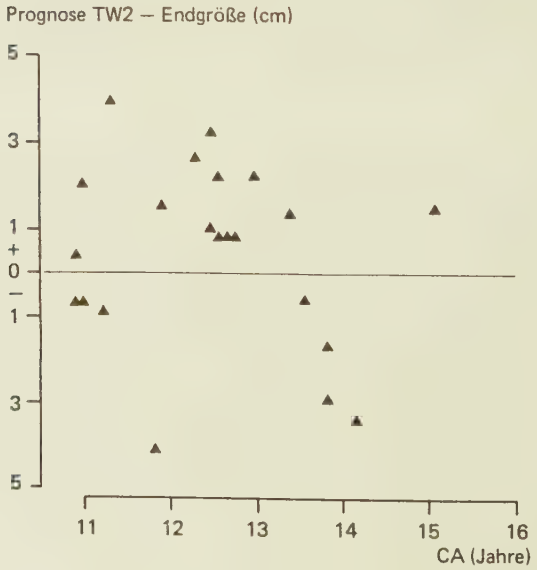
Als Maß der Genauigkeit von Körpergrößenprognosen wird in der Literatur (1o,89) die Streuung des Prognosefehlers, ausgedrückt als Standardabweichung der Differenzen (Prognose minus Endgröße) von deren Mittelwert, benutzt. Diese betrug für die gesamte Stichprobe (n = 23) bei Verwendung der Vorhersagemethode BP-GP = ± 2.2 cm.

Aus Abbildung 6 ist ersichtlich, daß die Schwankungsbreite dieser Differenzen mit zunehmendem Skelettalter nach GP abnahm, wie es nach den Angaben der Autoren der Methode zu erwarten war. Die Standardabweichung betrug in der Untergruppe der Mädchen mit einem SA-GP < 12.5 Jahre ± 2.9 cm, in der Untergruppe der Mädchen mit einem SA-GP ≥ 12.5 Jahre dagegen nur ± 1.7 cm

Abbildung 8 und 9 zeigen die Streuung des Prognosefehlers, diesmal jedoch in Abhängigkeit vom chronologischen Alter der Probandinnen zum Zeitpunkt der für die Vorhersage maßgeblichen Handröntgenaufnahme. Man erkennt, daß die Schwankungsbreite der Abweichungen der tatsächlichen Endgrößen von den Prognosen bei den Methoden BP-GP auch mit steigendem Lebensalter abnahm. Die Standardabweichung betrug bei den 1o jüngeren Mädchen < 12.5 Jahre ± 3.2 cm, bei den 13 älteren Mädchen mit einem chronologischen Alter ≥ 12.5 Jahre dagegen ± 1.2 cm. Ein statistischer Vergleich der Varianzen war wegen der geringen Stichprobenumfänge allerdings nicht möglich.

Abbildung 8 (oben) und 9 (unten): Abweichungen der Endgrößen von den zugehörigen Prognosen nach BP-GP bzw. TW 2 (Prognose minus Endgröße) in der Kontrollgruppe K in Abhängigkeit vom chronologischen Alter.





b. Richtigkeit und Genauigkeit der Prognosen nach TW 2

Richtigkeit

Bei Benutzung der Methode TW 2 für die Vorhersage der Körperhöhe der Probandinnen der Kontrollgruppe K (n = 22) betrug die Differenz: Prognose minus Endgröße im Median o.8 cm (Variationsbreite -4.1 bis 3.9 cm) bzw. o.4 ± 2.1 cm (Mittelwert ± Standardabweichung). Auch hier erwiesen sich die gefundenen Abweichungen der tatsächlich erreichten von der vorhergesagten Größe im WILCOXON-Test als nicht signifikant ($p > o.2$, zweiseitiger Test).

Eine weitere Unterteilung der Gruppe nach dem Skelettalter wie für die Methode BP-GP wurde nicht vorgenommen. Wie man der Abbildung 7 entnehmen kann, konzentrieren sich die Skelettalterwerte bis auf wenige Ausnahmen auf einen relativ kleinen Zeitbereich. Bedenkt man, daß bei zweimaliger Beurteilung einer Handröntgenaufnahme durch denselben Untersucher die Abweichung der 2. von der 1. Beurteilung bei 95 % der Aufnahmen bis zu o.5 Jahre SA-TW 2 betrug, ist die Zuordnung zu Untergruppen innerhalb dieser kleinen Skelettalterspanne als zufällig zu bezeichnen.

Eine Abhängigkeit der Vorhersagerichtigkeit vom Lebensalter konnte wie bei der Methode BP-GP nicht gezeigt werden: Die 9 Probandinnen mit einem chronologischen Alter < 12.5 Jahre wurden hinsichtlich ihrer Erwachsenengröße um o.4 cm, die übrigen 13 Mädchen ≥ 12.5 Jahre um o.8 cm im Median überschätzt. Der Unterschied war im zweiseitigen U-Test nicht signifikant ($p > o.5$).

Genauigkeit

Die Standardabweichung der Differenzen: Prognose minus Endgröße war bei Verwendung der Methode TW 2 mit ± 2.1 cm ähnlich groß wie bei Verwendung der Methode BP-GP.

Eine Aufteilung der Stichprobe nach den Skelettaltern erschien analog zu den Ausführungen im vorangehenden Abschnitt nicht sinnvoll.

Bei der Unterteilung der Gruppe nach dem chronologischen Alter der Probandinnen zum Zeitpunkt der Handröntgenaufnahme ergab sich im Unterschied zur

Methode BP-GP, daß die Streuung des Prognosefehlers bei den 13 älteren Mädchen ≥ 12.5 Jahre mit s = ± 2.0 cm nur geringfügig kleiner war als bei den 9 jüngeren Mädchen < 12.5 Jahre mit s = ± 2.4 cm (vgl. Abbildung 9). Ein statistischer Vergleich der Varianzen mußte wegen zu kleiner Stichprobenumfänge wiederum unterbleiben.

Tabelle VI gibt nochmals einen Überblick über die Kenndaten und die Untersuchungsergebnisse in der Kontrollgruppe K.

Tabelle VI: Kenndaten und Untersuchungsergebnisse der Gruppe K

A) Bei Vorhersage der Endgröße nach BP-GP

	n	M*	CA (Jahre)	SA-GP (Jahre)	Prognose (cm)	Aktuelle Größe (cm)	Restliche Wachstumserwartung (cm)	Endgröße (cm)	Prognose minus Endgröße (cm)	
			$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\bar{x} \pm s$
alle	23	5	12,5o	12,5o	181,1	172,8	1o,7	18o,7	o,4	o,6 ± 2,2
			1o,92 - 15,o8	1o,75 - 13,75	175,1 189,5	157,8 - 184,o	4,o - 18,3	176,2 - 189,6	4,9 - 4,9	
SA < 12,5	7	o	11,oo	11,75	179,1	164,6	15,5	18o,o	-o,7	-o,2 ± 2,9
			1o,92 - 12,oo	1o,75 - 12,25	175,1 189,5	157,8 - 174,o	12,2 18,3	176,2 187,4	-4,9 - 4,4	
SA > 12,5	16	5	12,71	12,88	182,o	174,8	7,7	18o,9	o,6	o,9 ± 1,7
			11,33 - 15,o8	12,5o - 13,75	178,7 - 189,5	17o,1 - 184,o	4,o - 14,2	178,7 - 189,6	-1,2 - 4,9	
CA < 12,5	1o	o	11,29	12,13	18o,o	166,o	14,5	18o,1	o,5	o,7 ± 3,2
			1o,92 - 12,33	1o,75 - 13,oo	175,1 - 189,5	157,8 - 176,2	7,7 18,3	176,2 187,4	-4,9 - 4,9	
CA > 12,5	13	5	13,oo	13,25	181,1	174,5	6,o	18o,5	o,2	o,5 ± 1,2
			12,5o - 15,o8	12,5o - 13,75	178,7 - 189,5	17o,1 - 184,o	4,o - 1o,8	178,7 - 189,6	1,2 2,1	

B) Bei Vorhersage der Endgröße nach TW 2

	n	M*	CA (Jahre)	SA-TW (Jahre)	Prognose (cm)	Aktuelle Größe (cm)	Restliche Wachstumserwartung (cm)	Endgröße (cm)	Prognose minus Endgröße (cm)	
			$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\bar{x} \pm s$
alle	22	5	12,5o	13,26	18o,9	172,7	9,1	18o,6	o,8	o,4 ± 2,1
			1o,92 15,o8	11,63 - 14,28	175,3 - 191,1	157,8 184,o	1,2 - 21,3	176,2 - 189,6	4,1 3,9	
CA < 12,5	9	o	11,25	13,1o	179,3	165,o	13,2	18o,o	o,4	o,4 ± 2,4
			1o,92 - 12,33	11,63 13,45	175,3 187,1	157,8 - 176,2	9,o - 21,3	176,2 - 184,5	-4,1 - 3,9	
CA > 12,5	13	5	13,oo	13,56	181,7	174,5	6,5	18o,5	o,8	o,4 ± 2,o
			12,5o - 15,o8	13,15 - 14,28	176,6 - 191,1	17o,1 - 184,o	1,2 - 12,8	178,7 - 189,6	-3,4 - 3,2	

*) M = Anzahl der Mädchen mit erfolgter Menarche

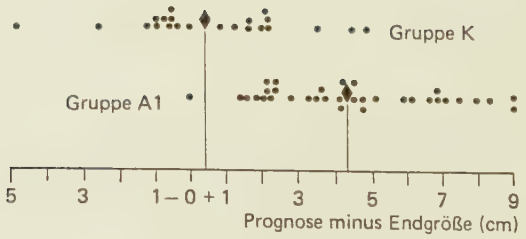
B. 1. Der Behandlungserfolg: Die Einsparung an Körperhöhe

Analog zu Tabelle VI enthält Tabelle VII (siehe S. 57) die wichtigsten Informationen zu den Gruppen A 1 und A 2. Es sind dies die Angaben zum chronologischen und zum biologischen Alter sowie zur aktuellen Größe vor Behandlung, zur Größenvorhersage, zur Erwartung weiteren Wachstums, zur Endgröße. zu der Einsparung an Körperhöhe und zur Behandlungsdauer.

a. Behandlung mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol (Gruppe A 1), Größenprognosen nach BP-GP

Zunächst verglichen wir die in Gruppe A 1 ermittelten Abweichungen der Endgröße von den Größenvorhersagen mit den in der Kontrollgruppe K gefundenen Abweichungen (siehe Abbildung 1o).

Abbildung 1o: Die Differenzen: Prognose minus Endgröße in Gruppe A 1 (n = 35) und Gruppe K (n = 23) bei Vorhersage der Endgröße nach BP-GP (♦ Medianwerte)



Man erkennt, daß sich die Verteilungsbreiten der Daten beider Gruppen ähneln und daß sich die Mengen zu einem erheblichen Anteil überlappen. Im MANN-WHITNEY-Test war der Unterschied zwischen den in Gruppe A 1 gegenüber den in Gruppe K ermittelten Differenzen dennoch mit $p < 0.0001$ sehr signifikant.

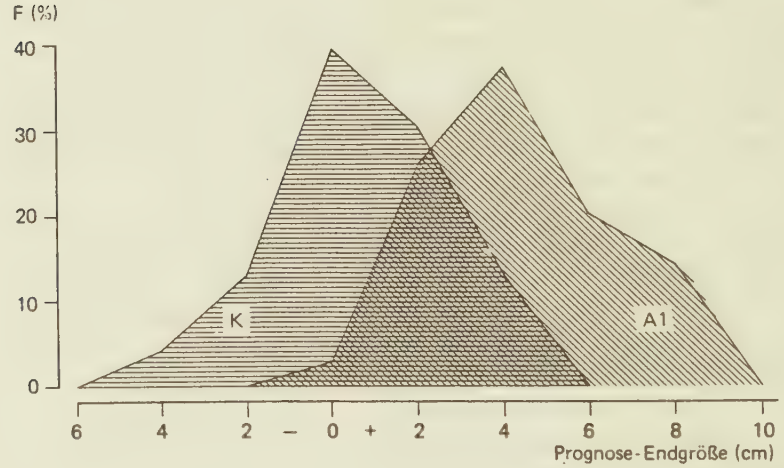
Die in Gruppe A 1 erzielte Größeneinsparung betrug 4.3 cm (Median, Variationsbreite 0.0 - 9.0 cm) bzw. 4.5 $\pm$ 2.3 cm (arithmetisches Mittel $\pm$ Standardabweichung). Wegen des hinreichend großen Stichprobenumfangs konnte der Standardfehler des Mittelwertes (standard estimated mean, SEM) geschätzt werden, er betrug 0.4 cm. Daraus ergibt sich ein Vertrauensintervall (95%) des Populationsparameters μ von

$$4.5 - 0.4 \times 1.96 \leq \mu \leq 4.5 + 0.4 \times 1.96,$$

d.h. die bei der Behandlung mit 0.1 mg/d Äthinylöstradiol erzielbare mittlere Größeneinsparung liegt - unter Einschluß eines möglichen Vorhersagefehlers - mit 95% iger Wahrscheinlichkeit zwischen 3.7 und 5.3 cm.

Die in Gruppe K ermittelten Abweichungen der nach BP-GP vorhergesagten von den tatsächlich erreichten Endgrößen betrugen durchschnittlich 0.4 cm (Median) bzw. 0.6 cm (arithmetisches Mittel), waren statistisch jedoch nicht signifikant (vgl. IV A). Auf eine Korrektur des Ergebnisses bei den behandelten Mädchen wurde daher verzichtet. Einschränkend ist zu bemerken, daß ein erheblich größerer Umfang der Gruppe K möglicherweise zum Ergebnis eines signifikanten Vorhersagefehlers geführt hätte.
Abbildung 11 verdeutlicht die genannten Ergebnisse graphisch. Die Differenzen: Prognose minus Endgröße in den Gruppen A 1 und K werden als Polygone mit einer Kategorienbreite von 2 cm (... -2.9 bis -1.0, -0.9 bis + 1.0, 1.1 bis 3 cm ...) gezeigt.
Man erkennt, daß sich die Verteilungsformen der Daten beider Gruppen bei dieser Darstellungsform weitgehend ähneln. Der größte Teil der Mädchen in Gruppe K erreichte etwa die vorhergesagte Endgröße, dagegen blieben die meisten Mädchen der Gruppe A 1 zwischen 3.1 und 5.0 cm kleiner.

Abbildung 11: Häufigkeit der Differenzen: Prognose minus Endgröße in Prozent von n in Gruppe A 1 (n = 35) und Gruppe K (n = 23) bei Vorhersage der Endgröße nach BP-GP.



b. Behandlung mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol (Gruppe A 1)
Größenprognosen nach TW 2 RUS-score

Abbildung 12 zeigt die Verteilung der Differenzen: Prognose minus Endgröße bei Verwendung der Vorhersagemethode nach TANNER et al. in den Gruppen A 1 und K. Die Größe der Gruppen ist mit n = 33 und n = 22 etwas kleiner als zuvor, da bei einem adoptierten Mädchen und in zwei weiteren Fällen die Größe der leiblichen Eltern nicht bekannt war. Wieder unterscheiden sich die Differenzen in den Gruppen A 1 und K mit p < o.oooi. Die Größeneinsparung betrug im Median 3.4 cm (Variationsbreite -o.5 bis +14.7 cm) bzw. 4.o ± 2.9 cm (arithmetisches Mittel ± Standardabweichung). Bei einem Standardfehler des Mittelwertes von o.5 cm ergibt sich hier mit 95% iger Sicherheit ein Betrag zwischen 3.o und 5.o cm für die mittlere Größeneinsparung.

Dieses Ergebnis wurde ebenfalls nicht korrigiert, da auch bei der Verwendung der Vorhersagemethode TW 2 sich die tatsächlichen Endgrößen unbehandelter hochwüchsiger Mädchen von den vorhergesagten nicht signifikant unterschieden (vgl. IV.A). Auch hier muß einschränkend auf den vergleichsweise kleinen Umfang der Kontrollgruppe hingewiesen werden.
Abbildung 13 zeigt analog zu Abbildung 11 die Häufigkeitsverteilung der in Gruppe A 1 erzielten Größeneinsparungen gegenüber der Häufigkeitsverteilung des Prognosefehlers in Gruppe K.

Abbildung 12: Die Differenzen: Prognose minus Endgröße in Gruppe A 1 (n = 33) und Gruppe K (n = 22) bei Vorhersage der Endgröße nach TW 2 RUS-score (◆ Medianwerte)

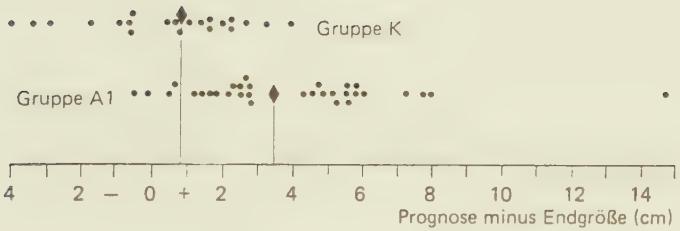
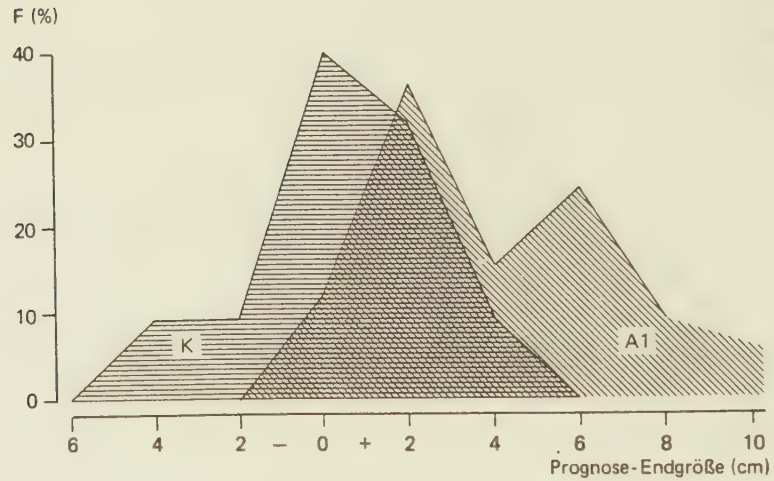


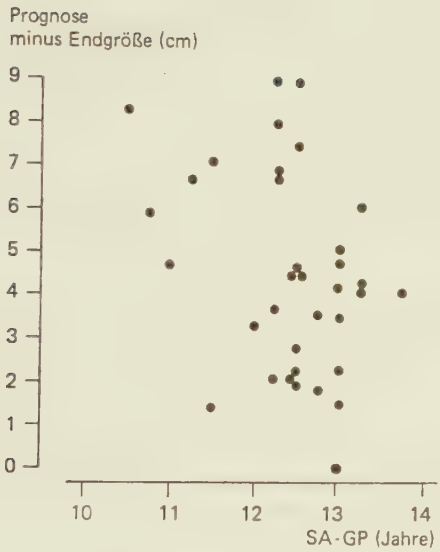
Abbildung 13: Häufigkeit der Differenzen: Prognose minus Endgröße in Prozent von n in Gruppe A 1 (n = 33) und Gruppe K (n = 22) bei Vorhersage der Endgröße nach TW 2 RUS-score unter Berücksichtigung der Elterngröße



c. Der Behandlungserfolg in Abhängigkeit vom Skelettalter nach GP bei Behandlungsbeginn

13 Mädchen der Gruppe A 1 hatten ein Skelettalter von < 12.5 Jahren nach GP und 22 Mädchen von > 12.5 Jahren. Die Reduktionen bei den jüngeren Mädchen waren mit 6.7 cm (Median, Variationsbreite 1.9 - 9 cm) erwartungsgemäß größer als bei den älteren Mädchen, die im Median 4.2 cm (0 - 9 cm) kleiner blieben als vorausgesagt. Dieser Unterschied der Einsparungen ist mit $p < 0.05$ sogar bedeutsam (zweiseitiger U-Test).

Abbildung 14: Die Größeneinsparungen in der Gruppe A 1 (n = 35) in Abhängigkeit vom Skelettalter nach GREULICH und PYLE bei Behandlungsbeginn



Bezieht man die in beiden Untergruppen ermittelten Größeneinsparungen auf das nach der Prognose noch zu erwartende Wachstum, so ergibt sich für die jüngeren Mädchen eine Einsparung von 39% ihres Wachstumspotentials (Medianwert, Variationsbreite 9 - 56%) und für die älteren Mädchen eine Einsparung von 44% (0 - 100%). Die biologisch älteren Mädchen sparten also im Schnitt einen

ähnlich großen Anteil ihres noch zu erwartenden Zuwachses an Körperhöhe ein wie die biologisch jüngeren Mädchen, der individuelle Behandlungserfolg variierte bei ihnen jedoch sehr stark.

d. Behandlung mit o.3 mg/d Äthinylöstradiol (Gruppe A 2)

Die in Gruppe A 1 erzielten Größeneinsparungen sollten mit denen der 5 mit o.3 mg/d EE behandelten Probandinnen (Gruppe A 2) verglichen werden. Letztere hatten im Median eine Prognose von 187.9 cm nach BP, also eine deutlich höhere als die der Mädchen der Gruppe A 1. Hinsichtlich ihrer vorausgesagten Wachstumserwartung und der Skelettalter bei Behandlungsbeginn stimmte die Gruppe A 2 jedoch gut mit den 22 biologisch älteren Mädchen der Gruppe A 1 (Skelettalter $\geq$ 12.5 Jahre nach GP) überein: In der Gruppe A 2 war die restliche Wachstumserwartung im Median 9.4 cm (Variationsbreite 5.4 - 11.2 cm), in der Gruppe A 1 $\geq$ 12.5 Jahre betrug sie 8.3 cm (4.1 - 11.2 cm). In beiden Fällen lag der Median des Skelettalters nach GP bei Behandlungsbeginn bei 12.75 Jahren (vgl. Tabelle VII).

Die älteren Mädchen der Gruppe A 1 waren im Median 4.2 cm (o - 9 cm) kleiner geblieben als vorhergesagt, die Mädchen der Gruppe A 2 dagegen 4.4 cm (2 - 6.7 cm). Dieser Unterschied war im U-Test nicht signifikant ($p > o.5$, zweiseitiger Test). Auch wenn man die Reduktion der Körpergröße in Bezug zum vorhergesagten Restwachstum setzt, ergibt sich für die Gruppe A 2 mit 46% (21 - 76%) keine wesentlich höhere relative Einsparung als für die biologisch älteren Mädchen der Gruppe A 1 (44%, o-1oo%).

elle VII: Kenndaten und Behandlungsergebnisse der 4o behandelten Mädchen (Gruppen A 1 und A 2)

A) Bei Vorhersage der Endgröße nach BP-GP

	n	M*	CA (Jahre)	SA-GP (Jahre)	Prognose (cm)	Aktuelle Größe (cm)	Restliche Wachstumserwartung (cm)	Behandlungsdauer (Monate)	Endgröße (cm)	Prognose minus Endgröße (cm)	
			$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\bar{x} \pm s$
uppe A1	35	1o	12.25	12.5o	184.4	172.7	1o.6	21	179.5	4.3	4.5 ± 2.3
			9.58 - 13.92	1o.5o - 13.75	179.5 - 191.5	162.1 - 181.7	4.1 - 22.o	1o - 37	173.8 - 187.o	o.o - 9.o	
< 12.5	13	o	11.5o	12.oo	184.7	168.4	16.2	28	179.8	6.7	5.7 ± 2.3
			9.58 - 12.58	1o.5o - 12.25	18o.7 - 19o.1	162.1 - 173.3	12.3 - 22.o	14 - 37	173.8 - 183.4	1.9 - 9.o	
≥ 12.5	22	1o	13.o5	12.75	183.1	175.2	8.3	18	179.3	4.2	3.9 ± 2.o
			11.58 - 13.92	12.5o - 13.75	179.5 - 191.5	169.4 - 181.7	4.1 - 11.2	1o - 27	175.4 - 187.o	o.o - 9.o	
uppe A2	5	2	13.58	12.75	187.9	178.6	9.4	22	185.5	4.4	4.3 ± 1.9
			12.5o - 14.33	12.5o - 13.25	187.5 - 195.5	178.2 - 187.3	5.4 - 11.2	12 - 34	181.2 - 189.5	2.o - 6.7	

B) Bei Vorhersage der Endgröße nach TW 2

	n	M*	CA (Jahre)	SA-TW 2 (Jahre)	Prognose (cm)	Aktuelle Größe (cm)	Restliche Wachstumserwartung (cm)	Behandlungsdauer (Monate)	Endgröße (cm)	Prognose minus Endgröße (cm)	
			$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\tilde{x}$, VB	$\bar{x} \pm s$
uppe A1	33	1o	12.25	13.18	184.o	172.7	1o.3	21	179.5	3.4	4.o ± 2.9
			9.58 - 13.92	1o.7o - 14.28	18o.3 - 19o.5	162.1 - 181.7	2.6 - 23.3	1o - 37	173.8 - 187.o	-o.5 -14.7	
uppe A2	5	2	13.58	13.5o	189.3	178.6	7.2	22	185.5	2.7	2.5 ± 1.7
			12.5o - 14.33	13.18 - 14.1o	184.4 - 19o.8	178.2 - 187.3	2.1 - 12.2	12 - 34	181.2 - 189.5	-o.6 - 4.8	

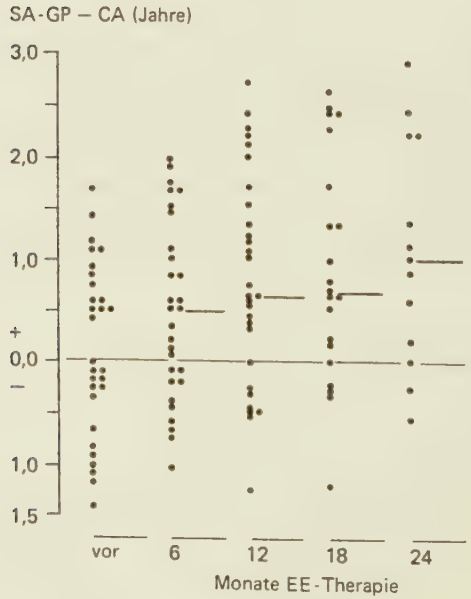
*) M = Anzahl der Mädchen mit erfolgter Menarche

2. Skelettalterentwicklung und Wachstumsgeschwindigkeit

a. Skelettreifung und Wachstum während der Behandlung mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol

Ir Abbildung 15 ist die Knochenreifung bei 29 Mädchen während ihrer Behandlung nach Schema 1 als Änderung der Differenz zwischen Skelettalter und chronologischem Alter dargestellt. Sie kennzeichnet die relative Beschleunigung der Skelettreifung während der Behandlung.

Abbildung 15: Skelettreifung bei 29 konstitutionell hochwüchsigen Mädchen unter Behandlung mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol, dargestellt als Differenz (Skelettalter nach GP minus chronologisches Alter) vor Behandlungsbeginn sowie nach 6,12,18 und 24 Behandlungsmonaten. Die waagerechten Linien kennzeichnen jeweils den Medianwert der Differenzen.



12 Mädchen hatten zu Beginn der Behandlung ein SA-GP < 12.5 Jahre (Medianwert 11.75 Jahre, chronologisches Alter im Median 11.5o Jahre), 17 Mädchen ein SA-GP > 12.5 Jahre (Medianwert 12.75 Jahre, Medianwert des chronologischen Alters 13.oo Jahre).

Bei Behandlungsbeginn lag der Median der Differenzen (SA-GP minus CA) aller 29 Mädchen bei O, bezogen auf die gesamte Gruppe entsprach das Knochenalter nach GP also etwa dem Lebensalter. Bereits nach 6 Monaten niedrigdosierter Östrogentherapie hatte bei der Mehrzahl der Mädchen das Skelettalter das chronologische Alter überholt. Der Median der Abweichungen (SA-GP minus CA) lag jetzt bei + o.5o Jahren, nach weiteren 6 Monaten Behandlung bei + o.63 Jahren. Bei 13 Probandinnen, die sich nach 2 Jahren noch in Behandlung befanden, betrug der Skelettaltervorsprung nunmehr im Median 1 Jahr.

Die anschließende Tabelle VIII stellt die Knochenreifungsgeschwindigkeiten während 4 aufeinander folgender Behandlungsintervalle von je 6 Monaten den in den gleichen Zeiträumen ermittelten Wachstumsgeschwindigkeiten gegenüber.

Die Skelettreifungsgeschwindigkeit war in den ersten 12 Behandlungsmonaten bei den zu Beginn biologisch jüngeren Mädchen etwas stärker beschleunigt als bei den biologisch älteren. Im 2. Behandlungsjahr ließ die Reifungsakzeleration bei allen Mädchen nach. In beiden Untergruppen gab es Probandinnen, deren Skelettreifung während der Therapie zeitweise nicht nur nicht beschleunigt, sondern sogar verzögert war. Bei Behandlungsende war jedoch bei jeder Probandin der Knochenalterzuwachs größer als die Zunahme des chronologischen Alters, die Skelettreifungsgeschwindigkeit, bezogen auf den gesamten Behandlungszeitraum, also größer als 1 Jahr SA/Jahr CA.

Tabelle VIII: Skelettreifung und Wachstum bei 29 konstitutionell hochwüchsigen Mädchen während der Behandlung mit 0.1 mg/d Äthinylöstradiol

Skelettreifungsgeschwindigkeit (Jahre SA-GP/Jahre CA) in den Behandlungsmonaten

	1 - 6	7 - 12	13 - 18	19 - 24
alle Mädchen	1.75	1.50	1.08	1.33
	0.83 - 3.00	0.58 - 2.50	0.50 - 2.50	0.50 - 2.00
SA-GP < 12.5 (n = 12)	1.75	1.75	1.00	1.42
	0.83 - 3.00	0.83 - 2.50	0.50 - 1.75	0.50 - 2.00
SA-GP ≥ 12.5 (n = 17)	1.50	1.50	1.33	1.00
	1.00 - 2.50	0.58 - 2.50	1.00 - 2.00	0.50 - 1.42

Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr CA) in den Behandlungsmonaten

	1 - 6	7 - 12	13 - 18	19 - 24
alle Mädchen	4.4	2.0	1.8	1.4
	0.0 - 9.4	0.0 - 5.6	0.0 - 4.8	0.0 - 2.4
SA-GP < 12.5 (n = 12)	5.6	3.6	3.2	1.6
	4.2 - 9.4	1.8 - 5.6	0.4 - 4.8	0.2 - 2.4
SA-GP ≥ 12.5 (n = 17)	3.0	1.2	1.1	1.2
	0.0 - 5.8	0.0 - 3.2	0.0 - 2.4	0.0 - 1.4

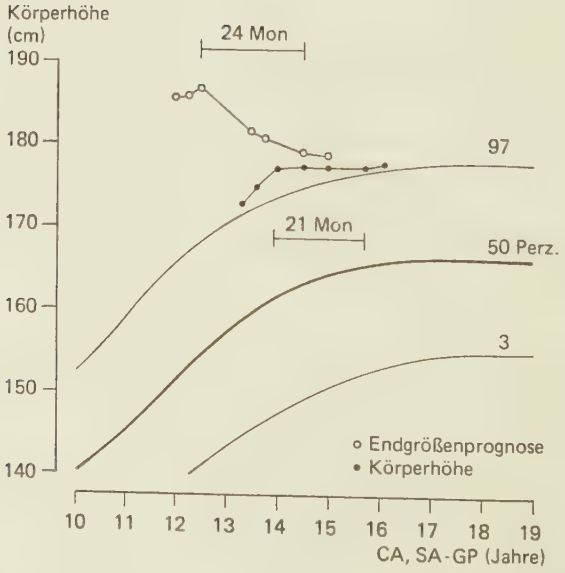
Während der im Schnitt 21 Monate dauernden Therapie nahm die Körperhöhe aller 29 Mädchen um 4.1 (Medianwert, Variationsbreite o.o bis 15.5 cm) bzw. um 5.1 ± 3.5 cm (Mittelwert ± Standardabweichung) zu. Bezogen auf das Wachstum, das nach der Prognose ohne Behandlung bis zum Erreichen der Endgröße noch zu erwarten gewesen wäre, betrug der Zuwachs im Median 4o.5% (o bis 7o.6%). Die biologisch jüngeren Mädchen wuchsen in 28 (14 bis 37) Behandlungsmonaten 7.8 (3.8 bis 15.5) cm, dies entsprach einem Anteil von 44.9 (3o.9 bis 7o.6) Prozent ihres vorausgesagten Restwachstums. Dagegen nahm die Körperhöhe der zu Beginn biologisch älteren Mädchen in 18 (1o bis 27) Behandlungsmonaten nur um 3.5 (o.o bis 6.o) cm bzw. 34.5 (o.o bis 67.1) Prozent des ohne Behandlung zu erwartenden Zuwachses zu.

Der Unterschied zwischen den beiden Untergruppen wird besser erkennbar, wenn man die Großenzunahme in den verschiedenen Behandlungsabschnitten betrachtet (vgl. Tabelle VIII):
Die Wachstumsgeschwindigkeit nahm bei allen Mädchen unter der Östrogentherapie kontinuierlich ab. Sie blieb jedoch bei der Gruppe der zu Behandlungsbeginn biologisch jüngeren Mädchen in allen Behandlungsintervallen größer als bei der Gruppe der älteren Mädchen.
Faßt man den Zuwachs an Körperhöhe in den ersten 12 Behandlungsmonaten zusammen, so ergibt sich, daß die Probandinnen mit einem SA-GP < 12.5 Jahre im Median 4.4 (3.1 bis 7.1) cm, die Mädchen mit einem SA-GP ≥ 12.5 Jahre jedoch nur 2.4 (o.o bis 4.1) cm wuchsen. Der theoretisch zu erwartende Gewinn an Körperhöhe in diesem Zeitraum hätte bei Wachstum entlang der 97. Perzentile bei den jüngeren Mädchen etwa 6.5 cm und bei den älteren etwa 3.5 cm betragen.

In diesem Zusammenhang ist bemerkenswert, daß auch solche Mädchen, deren Skelettalterzuwachs unter der Therapie relativ gering war, zum Teil erheblich kleiner blieben als vorhergesagt.
Abbildung 16 zeigt als Beispiel einen Ausschnitt aus der Körperhöhenkurve der Probandin E.K. Bei der ersten Vorstellung in der Kinderpoliklinik war sie 13 Jahre und 4 Monate alt, die Knochenreifung an der Hand war mit einem SA-GP von 12 Jahren deutlich verzögert. Zusammen mit der aktuellen Größe von 173 cm ergab sich eine Endgrößenprognose nach BP-GP von 185.6 cm, die 7 Monate später, bedingt durch ein kräftiges Wachstum von 4.3 cm, bereits 186.8 cm betrug. Unter der daraufhin eingeleiteten Behandlung mit o.1 mg/d Äthinylöstra-

diol war die Skelettreifung nur anfangs deutlich beschleunigt. Aufgrund des völligen Stillstandes des Wachstums sank die Größenvorhersage jedoch rasch unter 180 cm, so daß die Behandlung nach 21 Monaten bei einem SA-GP von nur 14 Jahren und 6 Monaten beendet werden konnte. Die bei einem chronologischen Alter von 19 Jahren und 5 Monaten gemessene Endgröße betrug 177.8cm.

Abbildung 16: Wachstum (Körperhöhe in Abhängigkeit vom Lebensalter) und korrespondierende Entwicklung der Endgrößenprognose in Abhängigkeit vom Skelettalter nach GP bei einem konstitutionell hochwüchsigen Mädchen vor, während und nach Behandlung mit 0.1 mg/d Äthinylöstradiol. Skelettalterreifung um 24 Monate während der 21 Monate dauernden Therapie.



b. Wachstum nach Behandlungsende bis zum Erreichen der endgültigen Körperhöhe

Der Median des Größenzuwachses nach dem Behandlungsende lag bei den 35 untersuchten Mädchen bei 1.8 cm (Variationsbreite o - 5.1 cm), dabei betrug das Skelettalter nach GP bei Abschluß der Behandlung 15.25 Jahre (Medianwert).
Teilt man die Stichprobe nach dem Skelettalter bei Behandlungsende in 2 Gruppen (SA-GP 14.5 - 15.25 Jahre, Median 14.75 Jahre, n = 2o, und SA-GP 15.5 - 16.25 Jahre, Median 15.75 Jahre, n = 15), so findet sich bei den Mädchen, deren Therapie bei weniger reifem Skelett beendet wurde, erwartungsgemäß ein größerer Zuwachs an Körperhöhe als bei den übrigen (Median 2.2 cm, VB o.5 - 5.1 cm gegenüber Median 1.3 cm, VB o - 3.3 cm). Diese Werte entsprechen jeweils ungefähr dem nach den Tabellen von BAYLEY und PINNEAU bei Mädchen mit akzelerierten SA-GP von 14.75 bzw. 15.75 Jahren noch zu erwartenden Wachstum von 1.4 bzw. o.8% der endgültigen Körperhöhe.

Bei den 1o Mädchen der Gruppe A 1 mit dem geringsten Behandlungserfolg (Einsparung an Körperhöhe im Median 2.1 cm, VB o - 2.8 cm) war - bis auf eine Ausnahme - die Behandlung bei einem Skelettalter von 14.75 oder 15 Jahren nach GP beendet worden, und dementsprechend groß war auch ihr anschließendes Wachstum: im Median 3.1 cm, VB 1 - 5.1 cm.

Von 1o Mädchen, deren Behandlung bei einem Skelettalter zwischen 14.5 und 15.25 Jahren nach GP beendet worden war, war die Skelettreifung auch im ersten Jahr nach der Therapie dokumentiert worden. Die Skelettreifungsgeschwindigkeit war verlangsamt und betrug im Median nur o.75 Jahre SA/Jahr chronologisches Alter (VB o.25 - 1 J/J). Die Probandin mit der geringsten Skelettreifungsgeschwindigkeit war gleichzeitig diejenige, deren Körpergröße nach der Behandlung am stärksten zunahm (um 5.1 cm).

3. Unerwünschte Nebenwirkungen

In Tabelle IX sind die unerwünschten Nebenwirkungen aufgeführt, die bei den mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol behandelten Mädchen anläßlich ihrer regelmäßigen Vorstellungen in der Universitätskinderklinik erfragt bzw. erhoben wurden. Die Angaben beziehen sich auf die 35 Mädchen der Gruppe A 1 sowie auf ein weiteres Mädchen, dessen Behandlung wegen eines pathologisch ausgefallenen oralen Glukose-Toleranztestes nach 2o Monaten abgebrochen wurde. Bei dieser Probandin wurde später ein Diabetes mellitus Typ I diagnostiziert.
Die gering abweichenden Probandenzahlen bei den Angaben über die Gewichtszunahme unter der Behandlung haben ihre Ursache in der in wenigen Fällen unvollständigen Dokumentation der Gewichtsentwicklung in den Krankenakten.

Tabelle IX: Unerwünschte Nebenwirkungen während der Behandlung des konstitutionellen Hochwuchses mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol.
n = 36, sofern nicht anders angegeben

Hyperpigmentation u./o. Hyperkeratose der Mamillen und Areolae		27
Gewichtszunahme:	3 kg in den ersten 6 Behandlungsmonaten	19/33
	6 kg in den ersten 12 Behandlungsmonaten	16/34
Übelkeit:	Häufigkeit insgesamt	16
	mehr als 6 Monate anhaltend	6
Kopfschmerzen:	Häufigkeit insgesamt	13
	mehr als 6 Monate anhaltend	6
Dys- oder Hypermenorrhoe		8
Verstärkter Fluor albus		6
Striae distensae		6
Wadenkrämpfe		2
Mastodynie		2
Galaktorrhoe		1
Oberflächliche Thrombophlebitis		1
Sporadische Beobachtungen:		
- Passagere Hypertriglyceridämie		1
- Verminderte Glukosetoleranz		1

Bei Behandlungsbeginn lag das Körpergewicht aller Mädchen im Median bei 54.5 kg, bezogen auf ein Alter von 12.25 Jahren also knapp unterhalb der 9o. Perzentile. Hiervon ausgehend wäre im darauffolgenden Jahr eine Zunahme des Gewichts um etwa 5.5 bis 6 kg zu erwarten gewesen. Die tatsächlich beobachtete Gewichtszunahme von 5.5 kg im Median (Variationsbreite -1.9 bis 13.9 kg) stimmt damit gut überein, allerdings entfielen davon 3.9 kg Zuwachs auf das erste und nur 1.6 kg auf das zweite Halbjahr der Östrogenbehandlung. Im ersten Halbjahr nach Behandlungsende trat bei 18 von 26 Probandinnen eine spontane Gewichtsreduktion ein, die im Median 1.4 kg betrug. Bei insgesamt 6 Mädchen war während der Gesamtdauer der Östrogengabe eine Gewichtszunahme um mehr als 1o kg (Maximum 18 kg) festzustellen, aber nur bei 2 von ihnen lag das Körpergewicht ein halbes Jahr nach Therapieende an oder über der 97. Perzentile. Eine Probandin wurde zur Gewichtsreduktion stationär aufgenommen.

Die verstärkte Pigmentation der Brustwarzen und Warzenhöfe war die am häufigsten registrierte Nebenwirkung, sie wurde jedoch von keiner Probandin als störend empfunden.

Übelkeit, in wenigen Fällen auch gelegentliches Erbrechen, sowie Kopfschmerzen waren dagegen besonders in den ersten 6 Monaten der Östrogengabe häufig Anlaß zu Beschwerden. Bei jeweils 6 Probandinnen hielten Übelkeit bzw. Kopfschmerzen unter der Behandlung länger als ein halbes Jahr an. 4 von 13 Mädchen, die über Kopfschmerzen klagten, hatten gleichzeitig orthostatische Beschwerden wie Schwindelgefühl beim Aufrichten, bei längerem Stehen usw., so daß bei ihnen ein Zusammenhang zwischen Cephalgie und Östrogenbehandlung nicht sicher ist.

Bei einer Probandin wurde nach insgesamt 16 Monaten Behandlung mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol eine mäßige Erhöhung der Triglyceride im Serum festgestellt. Das Verteilungsmuster der Lipoproteine in der Elektrophorese sprach für eine Hyperlipoproteinämie Typ IV nach FREDERICKSON. Nach Beendigung der Östrogengabe kam es zur völligen Normalisierung der Serumlipide. Weder bei dem Mädchen selbst noch bei ihren nächsten Familienangehörigen ließ sich der Verdacht einer Fettstoffwechselstörung bestätigen.

Die Nennung einer oberflächlichen Thrombophlebitis unter den Nebenwirkungen muß aus zwei Gründen unter Vorbehalt erfolgen: Sie beruht erstens auf einer anamnestischen Angabe, nicht auf einem Untersuchungsbefund. Zweitens trat die Venenentzündung nach Angabe des betroffenen Mädchens nach einem mehrere Blutentnahmen einschließenden diagnostischen Test auf, bei dem eine Plastikkanüle mehrere Stunden im Gefäß belassen wurde. Dieser Test (Messung der spontanen nächtlichen Wachstumshormon-Sekretion) wurde nach 28 Monaten kontinuierlicher Gabe von 0.1 mg/d Äthinylöstradiol durchgeführt. 2 Monate später fand sich bei der Routine-Vorstellung in der Universitätskinderklinik kein klinischer Hinweis auf eine abgelaufene Thrombose oder Thrombophlebitis.

Bei allen Mädchen setzten die Regelblutungen innerhalb 6 Monaten nach Beendigung der Östrogenbehandlung, bei den meisten innerhalb der ersten 8 Wochen, wieder ein. Unregelmäßige Menstruationen und nicht sicher ovulatorische Zyklen (beurteilt anhand der Basaltemperaturkurve) wurden zwar häufig beobachtet, sind aber, da sie auch bei unbehandelten adoleszenten Mädchen vorkommen, nicht mit Sicherheit der vorangehenden Östrogengabe zuzuschreiben.

Anläßlich der Messung ihrer Körperhöhe im Alter von etwa 18 Jahren gaben 19 von 33 befragten Probandinnen an, ein hormonelles Kontrazeptivum zwischenzeitlich benutzt zu haben bzw. noch zu benutzen (unbehandelte Mädchen: 14 von 23). 3 Mädchen berichteten über weiterhin bestehende Zyklusunregelmäßigkeiten (unbehandelte Mädchen: ebenfalls 3). Eine Gravidität bei einem früher behandelten Mädchen war abgebrochen worden.
Eine Probandin hatte sich wegen eines Uterusmyoms einer Operation unterziehen müssen, eine weitere berichtete über eine laparoskopisch diagnostizierte Endometriose. Beide hatten nach Beendigung der Hochwuchsbehandlung hormonelle Kontrazeptiva benutzt.

C. Hormonale Parameter

1. Dehydroepiandrosteronsulfat, Einzelwerte

Abbildung 17: DHEAS bei 6 hochwüchsigen Mädchen vor und während der Einnahme von 0.1 mg/d Äthinylöstradiol

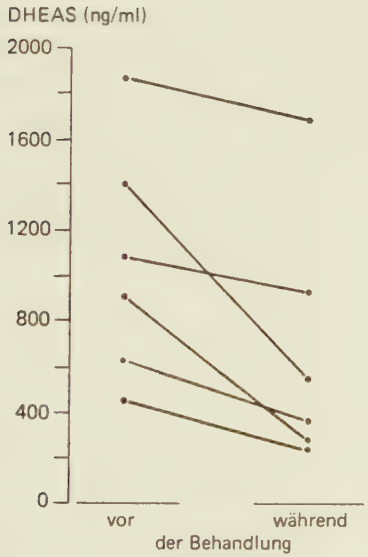


Tabelle X: DHEAS bei 6 hochwüchsigen Mädchen vor und während der Behandlung mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol

Patient		(1) vor Behandlung DHEAS (ng/ml) CA (Jahre) Pubes (TANNER) Gewicht (kg)	(2) in Behandlung DHEAS (ng/ml) Behandlungsdauer Pubes (TANNER) Gewicht (kg)	Quotient DHEAS Probe (2) / Probe (1)
1	GA	1855 12.33 3 49.5	17o1 6 Wochen 3 ca. 52	o.917
2a	KS	615 13.17 2 - 3 47.5	3o6 4 Monate 2 - 3 53	o.498
3	LB	1o85 11.33 1 52.3	935 6 Monate 3 53.2	o.865
4	LS	1393 13.66 3 48.6	574 6 Monate 3 - 4 55.5	o.421
5	RG	444 11.o8 3 47.8	233 1o Monate 4 - 5 5o.5	o.525
6	FC	9o9 12.92 2 46.4	262 13 Monate 3 56.5	o.288
2b	KS	615 13.17 2 - 3 47.5	341 17 Monate 3 - 4 61.5	o.555
Mittelwerte		988 12.52 2.4 48.5	622 8 Monate 3.3 54.6	o.58o

Bei 6 hochwüchsigen Probandinnen wurde DHEAS im Serum bestimmt. Eine erste Serumprobe wurde jeweils unmittelbar vor dem Beginn der Östrogenbehandlung abgenommen, eine zweite während der Behandlung. Einem Mädchen wurden 2 Serumproben während der Behandlung abgenommen, so daß insgesamt 7 Messungen registriert werden konnten. Die Ergebnisse sind in Abbildung 17 und Tabelle X dargestellt.

In allen 7 Fällen wurden während der Östrogenbehandlung niedrigere DHEAS-Konzentrationen als vor der Behandlung gemessen, und zwar 28.8 bis 91.7% des jeweiligen Ausgangswertes (Mittel 58.0%, Median 52.5%). Dieser Unterschied ist signifikant ($p < 0.01$).

Das Alter der Mädchen zum Zeitpunkt der Entnahme der ersten Blutprobe war 11.08 bis 13.66 Jahre (Mittel 12.52, Median 12.92 Jahre). Ihre Schambehaarung entsprach den Stadien 1 - 3 (TANNER). Die zweite Probe wurde 6 Wochen bis 17 Monate (Mittel 8 Monate, Median 6 Monate) nach Behandlungsbeginn entnommen, die Schambehaarung entsprach dann den Stadien 3 bis 4 - 5.

Ein Einfluß des Alters, der Behandlungsdauer oder der Gewichtszunahme auf die Änderung der Konzentration des DHEAS war nicht zu erkennen. Dies kann jedoch eine Folge der geringen Fallzahl sein.

2. Wachstumshormon: Nächtliche Spontansekretion

Die Spontansekretion des Wachstumshormons (human growth hormone, hGH) in der Zeit zwischen 2o.oo und 6.oo Uhr wurde bei 22 hochwüchsigen Mädchen in verschiedenen Stadien der Pubertät teils wiederholt bestimmt. Insgesamt wurden 27 Tests ausgewertet, davon 19 Tests vor einer Östrogenbehandlung, 4 Tests während dieser Behandlung und weitere 4 Tests nach Abschluß der Behandlung.
Die Probandinnen waren zwischen 9.66 und 14.5o Jahren alt. Ihre Skelettalter lagen zwischen 11 und 16 Jahren nach GREULICH und PYLE. Bei Behandlungsbeginn war die Skelettreifung von 6 der 19 Probandinnen als "akzeleriert" einzustufen und bei keiner Probandin als "retardiert", nach der Behandlung waren die Knochenalter von 3 der 4 untersuchten Mädchen "akzeleriert".

Wir nahmen an, daß die Sekretion des Wachstumshormons in der Pubertät zunimmt. Bei näherer Prüfung zeigte sich, daß die Wachstumshormonspiegel gut mit den Stadien der Brustentwicklung nach TANNER korrelieren (r = o.75, curvilineare Regression). Diese Einteilung berücksichtigt sowohl die Pubertätsentwicklung als auch den Umstand, daß Östrogene die Wachstumshormonausschüttung stimulieren. Die bestmögliche Korrelation zum chronologischen Alter war r = o.59 sowie r = o.42 zum Skelettalter.

Dementsprechend ordneten wir die Mädchen 7 Gruppen zu:

Gruppen		n
(1)	B 1 (TANNER)	2
(2)	B 2	4
(3)	B 3	4
(4)	B 4	4
(5)	B 5, vor Behandlungsbeginn	5
(6)	B 5, nach Behandlung	4
(7)	In Behandlung	4

Die mittleren Skelettalter betrugen 13.1 Jahre in Gruppe (5) und 15.1 Jahre in Gruppe (6). Tabelle XI schlüsselt die Altersangaben und Wachstumshormonwerte aller Probandinnen weiter auf.

Tabelle XI: Übersicht über 27 Nachttests hochwüchsiger Mädchen

Proband	Brust (TANNER)	CA (Jahre)	SA-GP (Jahre)	hGH (ng/ml) Median	hGH (ng/ml) Maximum	Anteil Werte ≥ 7 ng/ml (%)
Gruppen (1) - (5): vor Beginn der Östrogenbehandlung						
1a LC	1	9.67	11.00	0.3	16.1	14
2 LP	1	11.83	11.00	1.7	14.0	19
Mittel		10.75	11.00	1.3	15.1	17
3 FA	2	11.33	12.25	5.7	22.5	21
4a MM	2	12.00	12.50	1.9	20	29
5 KC	2	12.33	12.25	4.9	20	38
6 LD	2	12.58	13.00	4.6	17.5	43
Mittel	2	12.06	12.38	4.6	20	33
7 KB	3	12.08	11.00	23.0	45.0	93
8 LG	3	12.67	12.50	9.8	44.0	65
9 SM	3	13.67	12.50	0.4	20	10
10 KS	3	13.83	13.00	3.8	60.0	42
Mittel		13.06	12.25	6.8	49.7	49
11a RG	4	11.08	12.25	5.8	27.4	42
12 JM	4	13.00	13.00	13.7	53.0	76
13 SC	4	13.58	13.00	3.4	20	35
14 EM	4	13.92	13.00	5.8	20	45
Mittel		12.90	12.81	7.1	40.2	50
15a KD	5	11.58	13.25	13.5	52.0	81
16a WG	5	12.25	13.00	8.0	20	62
17 TA	5	12.50	13.25	23.6	26.8	67
18 LH	5	13.58	12.50	12.3	43.5	81
19 FS	5	13.58	13.25	16.0	46.4	71
Mittel		12.68	13.05	13.7	42.2	73
Gruppe (6): nach Abschluß der Behandlung						
20 SU	5	13.17	15.00	3.0	18.0	19
21 SS	5	13.33	14.50	5.5	20	40
16b WG	5	13.75	16.00	2.0	10.0	10
22 SX	5	14.50	15.00	5.4	19.8	38
Mittel		13.69	15.13	4.4	17	27
Gruppe (7): während der Behandlung	Monate Behandlungs-dauer					
4b MM	3	12.25	12.75	45.0	156.0	95
11b RG	10	11.92	14.50	15.5	24.0	90
15b KD	14	12.75	15.00	13.0	70.0	71
1b LC	30	12.17	14.25	6.8	19.5	47
Mittel	14	12.27	14.19	14.2	67.4	76

Abbildung 18 zeigt an 4 Beispielen die Veränderung des Musters und der Höhe der nächtlichen Wachstumshormonsekretion während der Pubertät. Parallel zur Brustentwicklung wurde mehr Hormon ausgeschüttet(Probandin 1o,12) als zuvor (Probandin 1a) oder nach ihrem Abschluß (Probandin 2o).

Abbildung 18: Schlafinduzierte Wachstumshormonsekretion bei 4 Mädchen in verschiedenen Stadien der Brustentwicklung nach TANNER. Mitangegeben ist die Fläche unter der Kurve (ICGH).

Probandin 1a LC

1887 ng/ml x min ICGH
Brust 1 (TANNER)
CA 9.67 Jahre
SA-GP 11.oo Jahre

Probandin 1o KS

639o ng/ml x min ICGH
Brust 3 (TANNER)
CA 13.83 Jahre
SA-GP 13.oo Jahre

Probandin 12 JM

135o6 ng/ml x min ICGH
Brust 4 (TANNER)
CA 13.oo Jahre
SA-GP 13.oo Jahre

Probandin 2o SU

318o ng/ml x min ICGH
Brust 5 (TANNER)
CA 13.17 Jahre
SA-GP 15.oo Jahre

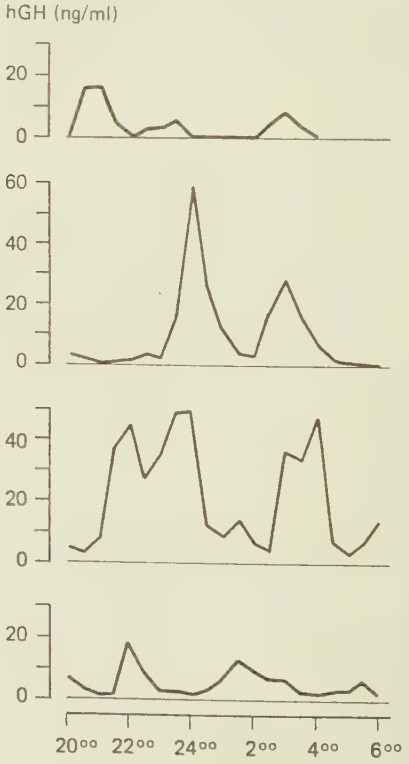


Abbildung 19: Mediane der Wachstumshormonkonzentrationen bei hochwüchsigen Mädchen in der Pubertät vor, während und nach der Behandlung mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol.

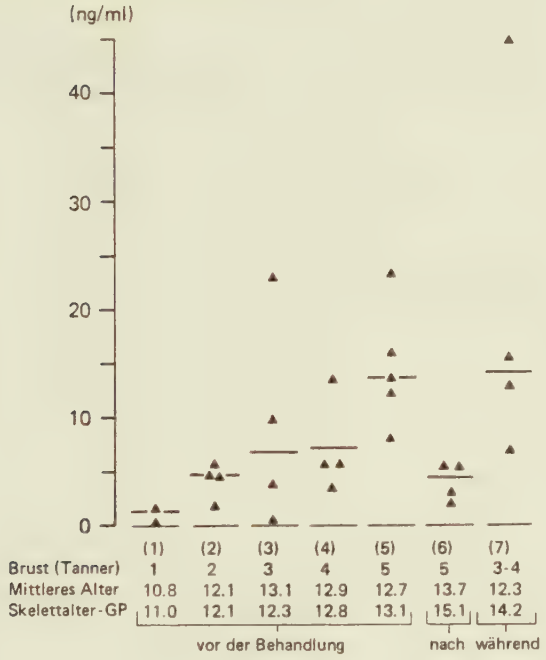


Abbildung 19 zeigt, daß die Mediane der nächtlichen Wachstumshormonkonzentrationen bei den von uns untersuchten hochwüchsigen Mädchen parallel mit der mit der Brustentwicklung von dem vorpubertären Stadium B 1 bis zum Erreichen des Stadiums B 5 (reife Brust) kontinuierlich anstiegen. Dieser Anstieg ist signifikant ($p < 0.03$). Nach einer Östrogenbehandlung und einer weiteren Reifung

um 2 Jahre Skelettalter (GP) fanden wir die Wachstumshormonspiegel wieder auf einem niedrigeren Niveau ($p < 0.01$). Besonders zu Beginn der Äthinyl-östradioleinnahme (0.1 mg/Tag) war die Wachstumshormonausschüttung deutlich stimuliert. Mit steigender Behandlungsdauer sanken die Hormonspiegel wieder, siehe Tabelle XI.
Abbildung 20 illustriert am Beispiel der Probandin MM die erhebliche Stimulation des Wachstumshormons nach 3 Monaten Östrogenbehandlung: Die ICGH stieg auf das 10-fache an, der Median von 1,9 auf 45,0 ng/ml.

Abbildung 20: Änderung der schlafinduzierten Wachstumshormonsekretion nach 3-monatiger Einnahme von 0.1 mg/d Äthinylöstradiol

Probandin 4a MM

Fläche unter der Kurve
3150 ng/ml x min ICGH
Brust 2 (TANNER)
CA 12.00 Jahre
SA-GP 12.50 Jahre

Probandin 4b MM

31797 ng/ml x min ICGH
Brust 3 (TANNER)
CA 12.25 Jahre
SA-GP 12.75 Jahre

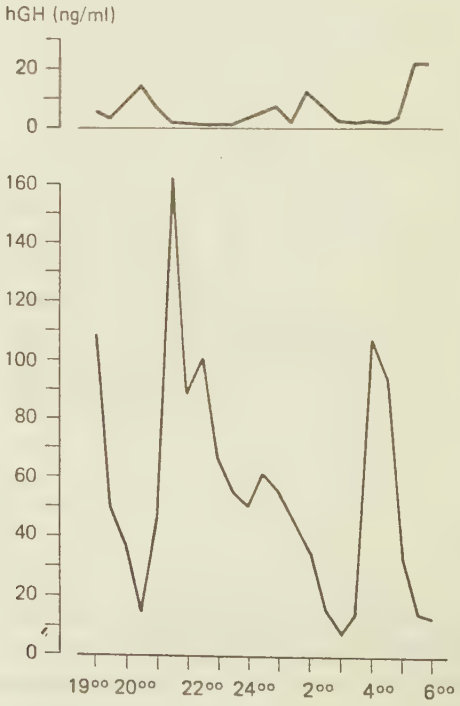


Abbildung 21: Maximalwerte des Wachstumshormons bei 21 hochwüchsigen Mädchen in der Pubertät vor, während und nach der Behandlung mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol.

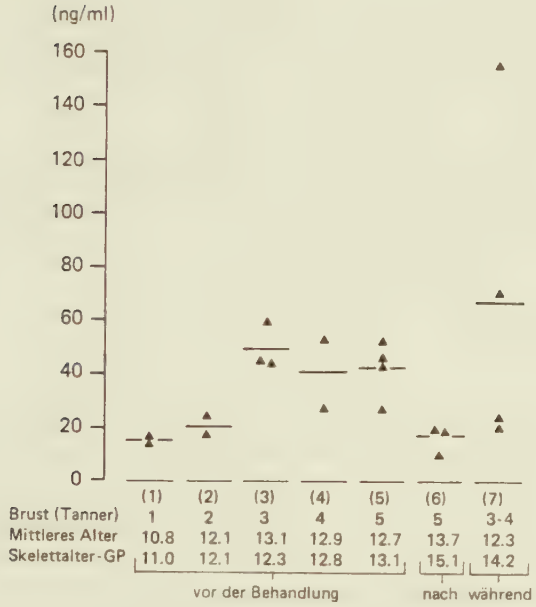


Abbildung 21 veranschaulicht die höchsten erreichten Wachstumshormonwerte. In der Vor- und Frühpubertät lagen die Maxima um 2o ng/ml (Brust 1 und 2 nach TANNER). Danach wurden signifikant höhere Maxima bis 6o ng/ml erreicht ($p < o.o1$, (1) + (2) : (3) + (4) + (5)).Nach der Pubertät waren die Maxima wieder niedriger ($p < o.o1$, (3) + (4) + (5) : (6)).

Insbesondere zu Beginn der Östrogenbehandlung zeigten sich extrem hohe Spitzen. Werte von 156 und 7o ng/ml wurden 3 und 1o Monate nach dem Behandlungsbeginn registriert, vergleiche Tabelle XI (Probandin 4b, 11b).

Zur Untersuchung der Sekretionsdauer stellten wir den prozentualen Anteil der Werte über 6.9 ng/ml in den Tests fest (Auszug aus Tabelle XI):

Gruppen	n	Anteil Werte über 6.9 ng/ml (%)
(1) B 1 (TANNER)	2	16.7
(2) B 2	4	33.3
(3) B 3	4	48.6
(4) B 4	4	5o.o
(5) B 5, SA-GP 13.1 Jahre, vor Behandlung	5	66.7
(6) B 5, SA-GP 15.1 Jahre, nach Therapie	4	28.1
(7) Während der Behandlung	4	65.3

Ähnlich dem Anstieg der Medianwerte stieg auch die Dauer der Wachstumshormonsekretion in der Pubertät signifikant an ($p < 0.001$, (1) + (2) : (3) + (4)) und erreichte mit der Brustreife ihr Maximum ($p < 0.001$, (3) + (4) : (5)). Nach einer Reifung des Skeletts um weitere 2 Jahre SA-GP war die Sekretionsdauer wieder deutlich kürzer ($p < 0.001$, (5) : (6)).
Die Sekretionsdauer unter der Östrogengabe fanden wir im ersten Jahr nach Behandlungsbeginn deutlich erhöht ($p < 0.005$, (5) : Probandin 4b + Probandin 11 b).

V. DISKUSSION

Im folgenden Abschnitt werden die vorgestellten Ergebnisse unserer Untersuchung im Hinblick auf ihre Bedeutung für die Östrogenbehandlung hochwüchsiger Mädchen diskutiert:

- Teil A: Die unterschiedliche Reproduzierbarkeit der Skelettalterbeurteilungen nach GP bzw. nach TW 2, die beobachteten Differenzen zwischen chronologischem und biologischem Alter sowie die Zuverlässigkeit der Größenvorhersagen nach BP-GP bzw. nach TW 2

- Teil B: Die mit der Behandlung mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol erzielten Einsparungen an Körperhöhe und die beobachteten Nebenwirkungen dieser Behandlung im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Therapieschemata

- Teil C: Die Veränderung der Androgen (DHEAS) - und Wachstumshormonsekretion unter der Östrogenbehandlung

A. 1. Wertigkeit von Skelettalterbestimmungsmethoden

Die Tabellen XII und XIII stellen unsere Ergebnisse bei der Untersuchung der Reproduzierbarkeit der Knochenalterbestimmungen nach GP und nach TW 2 RUS den in der Literatur aufgeführten gegenüber. Beim Vergleich der 95% - Grenzen der Abweichung ist zu berücksichtigen, daß sie teilweise nach den von den jeweiligen Autoren angegebenen Standardabweichungen berechnet wurden. Insbesondere bei kleinen Untersuchungskollektiven können einzelne extreme Abweichungen die Standardabweichung und damit den 95% - Wert vergrößern. Die auf unseren Ergebnissen ebenso wie die auf den Ergebnissen von SCHOEN et al. beruhenden Angaben des 95% - Wertes stellen dagegen Schätzungen dar.

Tabelle XII: Wiederholbarkeit von Skelettalterbestimmungen ("intraobserver-difference") im Literaturvergleich

a) nach GREULICH und PYLE

Autor	Mittlere Abweichung (Jahre)	95% - Wert (Jahre)	Bemerkungen
MAINLAND (63) 1954		± 0.7 - ± 0.9	
ACHESON et al. (2) 1963		± 0.8 - ± 1.0	
ROCHE et al. (76) 1970	± 0.37	± 0.9 *	13-jährige Mädchen, Knocheneinzelbestimmung
JOHNSON et al. (47) 1973	± 0.15 - ± 0.41	± 0.5 - ± 1.1 *	etwas kleinere Abweichungen bei Knocheneinzelbestimmung
WEBER (95) 1978	± 0.31	± 0.8 *	9 - bis 13-jährige hoch- und minderwüchsige Kinder
BARTSCH/WESCHKE (diese Arbeit)	± 0.15	± 0.5	vgl. Tabelle III

b) nach TANNER et al.

ACHESON et al. (3) 1966		± 0.6	Methode TW 1
TANNER et al. (90) 1975		± 0.5	ungefähre Angabe, Methode TW 2
BARTSCH/WESCHKE (diese Arbeit)	± 0.22	± 0.5	Methode TW 2

* errechnet nach den von den jeweiligen Autoren angegebenen Standardabweichungen

Tabelle XIII: Vergleichbarkeit von Skelettalterbestimmungen ("interobserver-difference") im Literaturvergleich

a) nach GREULICH und PYLE

Autor	Mittlere Abweichung (Jahre)	95% - Wert (Jahre)	Bemerkungen
SCHOEN et al. (83)			
1970	± 0.35	± 1.0	44 hochwüchsige Mädchen
ROCHE et al. (76)			
1970	± 0.46	± 1.1 *	13-jährige Mädchen, Knocheneinzelbestimmung
JOHNSON et al. (47)			
1973	± 0.38 - ± 0.84	± 1.1 - ± 1.9 *	
	± 0.26	± 0.7 *	Knocheneinzelbestimmung
WEBER (95)			
1978	± 0.5 **		9- bis 13-jährige hoch-und minderwüchsige Kinder
BARTSCH/WESCHKE			
(diese Arbeit)	± 0.16	± 0.6	vgl. Tabelle II
	± 0.24 **	± 0.7 **	

b) nach TANNER et al.

WEBER (95)			
1978	± 1.3 **		
BARTSCH/WESCHKE			
(diese Arbeit)	± 0.29	± 1.0	vgl. Tabelle IV

* errechnet nach den von den jeweiligen Autoren angegebenen Standardabweichungen

** Spanne zwischen den Beurteilungen je dreier Gutachter

Bereits GREULICH und PYLE (37) betonten, wie wichtig es auch für erfahrene Untersucher sei, die Reproduzierbarkeit ihrer Skelettalterbestimmungen durch wiederholte Beurteilung derselben Röntgenbilder zu überprüfen.

Die ersten, von MAINLAND veröffentlichten Ergebnisse (63) hierzu hielten sie für nicht repräsentativ. Diese wurden jedoch durch die nachfolgenden Untersuchungen von ACHESON et al. (2), ROCHE et al. (76) sowie durch die Untersuchung von WEBER (95) bestätigt, bei der 2 Gutachter die Knochenalter von 84 hoch- und minderwüchsigen Kindern wiederholt nach GP bestimmten. Dagegen ermittelten JOHNSON et al. (47), die 5o Handröntgenaufnahmen von pädiatrischen Patienten aller Altersstufen durch 3 Kinderradiologen und 2 wissenschaftliche Mitarbeiter mehrfach beurteilen ließen, teilweise deutlich kleinere "intra - observer" - Differenzen.

Die von uns festgestellte Wiederholbarkeit der Knochenalterbestimmungen nach GP stimmt mit Teilergebnissen bei JOHNSON et al. überein. Sie wurde auch durch einen großen zeitlichen Abstand zwischen der ersten und zweiten Beurteilung nicht verschlechtert.

Die mittlere Abweichung bei wiederholten Knochenalterbestimmungen nach TANNER und WHITEHOUSE war geringfügig größer. Diese Aussage wird allerdings dadurch, daß mit der letztgenannten Methode nur 39 Doppelbestimmungen gegenüber 93 nach GP durchgeführt wurden, eingeschränkt. Die von uns gefundene Abweichung von etwa $\pm$ o.5 Jahren für 95% der Beurteilungen stimmt mit der von TANNER et al. (9o) angegebenen überein.

Die von uns "blind" ermittelten Differenzen zwischen vergleichenden Beurteilungen derselben Röntgenbilder durch verschiedene Untersucher ("inter-observer"-Differenzen) bei Verwendung der Methode GP sind teilweise erheblich kleiner als die in der Literatur aufgeführten. Insbesondere weichen unsere Ergebnisse auch von den von SCHOEN et al. bei der Knochenalterbestimmung von 44 hochwüchsigen Mädchen gefundenen (83) ab. Am ehesten stimmten sie mit den von JOHNSON et al. (47) für die Knocheneinzelbeurteilung nach GP ermittelten Werten überein, obwohl alle Gutachter bei der vorliegenden Untersuchung in der Regel die "overall" - Bestimmungsmethode benutzten, jedes abgebildete Handskelett also im Ganzen beurteilten. Bemerkenswert ist daneben, daß die für die

drei Untersuchungspaare festgestellten mittleren absoluten Differenzen sich nur wenig voneinander unterscheiden. Während die geringe Abweichung der wiederholten Skelettalterbestimmung sowohl nach GP als nach TW 2 ihre Ursache möglicherweise in der intensiven Übung und häufigen Anwendung beider Methoden hat, wird das Ergebnis bei den vergleichenden Beurteilungen nach GP damit nicht hinreichend erklärt. Da es auf den Bestimmungen nur dreier Gutachter beruht, sollte es nicht verallgemeinert werden.

Im Vergleich hierzu war die von uns festgestellte "inter-observer"-Abweichung bei den Knochenalterbestimmungen nach TW 2 deutlich größer. Auch diese Aussage wird durch die kleinere Anzahl der Vergleiche (93 gegenüber 279 Differenzen bei der Methode GP) eingeschränkt. Sie stimmt jedoch mit den Angaben von WEBER (95) und von Frau LENKO (5) überein, welche das SA-GP "etwas besser reproduzierbar" fand als das SA-TW 2 RUS. Frau LENKO erklärt dies damit, daß bei der Methode nach TANNER et al. der Reifungsgrad bestimmter Knochen, namentlich des Radius und der Ulna, sehr viel stärker gewichtet wird als der anderer Knochen.
Dies ist auch unser Eindruck: So resultiert beispielweise bei 12 - 13-jährigen Mädchen aus der Reifung eines dieser Knochen um ein Stadium (F - G oder G - H) ein um o.4 - o.5 Jahre höheres Skelettalter. Die nicht gewichtende Methode nach GP erweist sich daher während der Reifungsphase als die differenziertere.

Die nach unseren Ergebnissen schlechtere Reproduzierbarkeit der Skelettalterbestimmungen nach TW 2 RUS hat zwar nicht zwangsläufig ungenauere und weniger konsistente Größenprognosen zur Folge als bei Verwendung der Methode BP-GP, da die beiden Vorhersagemethoden das Skelettalter in unterschiedlichem Maß berücksichtigen. Es sei aber darauf hingewiesen, daß gerade in dem für die Größenprognose interessanten Altersabschnitt von 1o bis 12 Jahren bei Mädchen das Skelettalter in den vom chronologischen Alter ausgehenden Vorhersagegleichungen nach TANNER et al. vergleichsweise stark gewichtet wird.

2. Zu den Differenzen zwischen chronologischem Alter und Skelettalter

Laut TANNER et al. (1975) "blieben die GREULICH-PYLE - Kinder während 3o Jahren (anthropometrischer Forschung) die hinsichtlich ihrer Skelettentwicklung fortgeschrittensten" (9o). Europäische Kinder waren nach den bei TANNER zitierten Studien aus Dänemark (6) und der Schweiz gegenüber den GP - Standards leicht retardiert und entsprachen hinsichtlich ihrer Knochenreifung eher den englischen Kindern der 5o er Jahre. Nur wenige Jahre später fanden dagegen ZACHMANN et al. (1o5) im Rahmen der Züricher Längsschnittstudie (7o) bei 56 normalwüchsigen Jungen und Mädchen im Alter von 11 bis 14 Jahren ein im Mittel um o.2 Jahre verzögertes, also fast altersentsprechendes SA-GP, aber ein um o.7 Jahre vorauseilendes SA-TW 2 RUS. Ähnliche Ergebnisse bei Mädchen hatte die bereits zitierte Längsschnittuntersuchung von Frau LENKO (55) an finnischen Kindern.

Untersuchungen zum Knochenalter hochwüchsiger Mädchen wurden von SCHOEN et al. (83) und von ZACHMANN et al. (1o4) veröffentlicht. 44 von SCHOEN untersuchte Mädchen hatten ein im Mittel um 4 Monate gegenüber dem chronologischen Alter fortgeschrittenes SA-GP, wobei die Akzeleration bei einem chronologischen Alter unter 12 Jahren deutlicher war als darüber. ZACHMANN fand bei 32 hochwüchsigen Mädchen mit einem SA-TW 2 RUS zwischen 12 und 14 Jahren eine mittlere positive Abweichung des Skelettalters vom chronologischen Alter von etwa o.9 Jahren. Bei 8 Mädchen war das SA-TW 2 RUS zwischen 14 und 15 Jahren fast dem chronologischen Alter entsprechend.

Unsere Ergebnisse der vergleichenden Knochenalterbestimmung bei 92 hochwüchsigen Mädchen stimmen mit denen der beiden zuletzt genannten Untersuchungen teilweise überein, insbesondere hinsichtlich der relativ stärkeren Akzeleration des Skelettalters bei den jüngeren im Vergleich zu den älteren Mädchen. Bei allen drei Untersuchungen muß aber berücksichtigt werden, daß sie auf Querschnittsdaten nicht zufälliger Stichproben beruhen. Man darf annehmen, daß hochwüchsige Kinder mit frühnormaler Pubertät und frühzeitigem Wachstumsschub dem Arzt eher vorgestellt werden als solche mit spätnormaler Pubertät.

Welche Auswirkungen haben nun diese Differenzen zwischen Knochenalter und chronologischem Alter auf die Größenprognosen?

Bei Verwendung der Vorhersagemethode BP-GP haben sie, sofern sie weniger als 1 Jahr betragen, in Abhängigkeit vom Skelettalter eine mehr oder weniger veränderte Prognose zur Folge. Ist die Diskrepanz größer als ein Jahr, so wird sie weniger stark gewichtet. Dies beruht auf der Annahme, daß die Wachstumsdynamik dieser Kinder nicht im gleichen Maß verändert ist wie ihre Skelettreifung. Gelegentlich kann diese Korrektur sogar dazu führen, daß ein Mädchen mit einem akzelerierten Knochenalter eine höhere Prognose bekommt als ein gleichaltriges, gleich großes Mädchen mit einem normalen Skelettalter.

Bei Vorhersagen nach TANNER et al. muß man zwischen den meist gebräuchlichen, vom chronologischen Alter ausgehenden Vorhersagegleichungen und den auf der TW 2 RUS - Knochenalter - Klassifikation basierenden Gleichungen unterscheiden. Die erstgenannten berücksichtigen Differenzen zwischen chronologischem Alter und Knochenalter stärker, und zwar im Unterschied zur Methode BP-GP "bei jedem Alter in linearer Weise" (9o). Die Prognose wird also im gleichen Maß verringert, wie das Skelettalter vorangeschritten ist und umgekehrt

Im Rahmen der oben zitierten Schweizer Longitudinalstudie (7o) wurden die Endgrößen normalwüchsiger Jungen und Mädchen zwischen 13 und 15 Jahren, vor allem jene der Kinder mit spätem Pubertätswachstumsschub, nach TANNER teilweise erheblich unterschätzt. Die Endgrößen von 11 hochwüchsigen, in ihrer Knochenreifung nach TANNER nur leicht akzelerierten Kindern wurden dagegen richtiger vorhergesagt, ebenso die von 9 hochwüchsigen Mädchen im Rahmen der ebenfalls oben genannten früheren Untersuchung (1o4). Nach Meinung der Autoren ZACHMANN et al. könnte dieser Unterschied durch einen im Verhältnis zur Skelettreifung früheren Pubertätswachstumsschub bei den hochwüchsigen Kindern bedingt sein.
Bei Kindern, deren Skelett- und Größenentwicklung im Vergleich zu jenen des Standardisierungskollektivs gleichmäßig zeitlich verschoben sind, können also richtige Größenprognosen nach TANNER et al. resultieren.
Längsschnittuntersuchungen zum Verhältnis von Größen- und Knochenalterentwicklung, wie sie zum Beispiel Frau LENKO bei finnischen Kindern durchgeführt hat, liegen unseres Wissens aus der Bundesrepublik oder der DDR weder für normal- noch für hochwüchsige Kinder vor.

3. Vergleich der Methoden zur Größenvorhersage

Die Zuverlässigkeit von Größenprognosen bei hochwüchsigen Mädchen wurde meist im Rahmen von Untersuchungen zur Hochwuchsbehandlung geprüft (siehe Tabelle XIV). Die Interpretation der Ergebnisse dieser Untersuchungen wird durch folgende Umstände erschwert:

- Sie beruhen sämtlich auf Querschnittdaten
- Die Kenndaten der Probandinnen unterscheiden sich sowohl zwischen den verschiedenen Untersuchungen als häufig auch innerhalb der Untersuchungen zwischen behandelten und unbehandelten (Kontroll-) Personen
- Die Kriterien, die den Abschluß des Wachstums anzeigen sollen, sind unterschiedlich (zum Beispiel Erreichen eines bestimmten Knochenalters, Unterschreiten einer gewissen Wachstumsgeschwindigkeit), teilweise werden sie nicht angegeben
- Die Stichproben sind bis auf zwei (21, 1o2) sämtlich zu klein, als daß auf der Basis der veröffentlichten Daten statistisch relevante Aussagen getroffen werden könnten.

Die mittlere relative Abweichung der Endgröße von der Prognose (Richtigkeit) bei Verwendung der Methode BP-GP wurde von allen in Tabelle XIV zitierten Autoren bis auf JOHN und SCHELLONG (46) mit weniger als $\pm$ 1 cm angegeben. REESER et al. (73) und WILLIG et al. (1o2) stellten daneben eine Altersabhängigkeit des relativen Prognosefehlers fest. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von ZACHMANN et al. bei normalwüchsigen Mädchen (1o5) gaben sie zu niedrige Größenvorhersagen für Mädchen mit einem chronologischen Alter von 1o bzw. unter 12 Jahren ab.

Die in unserem Untersuchungskollektiv (Gruppe K) festgestellte geringe Unterschätzung der biologisch jüngeren Mädchen beruhte vor allem auf den zu niedrigen Prognosen für die zwei mit 1o.9 Jahren chronologisch jüngsten Mädchen, die beide ein fast altersentsprechendes SA-GP hatten. Der Unterschied zu den biologisch älteren, leicht überprognostizierten Mädchen war statistisch nicht signifikant.

Tabelle XIV: Zuverlässigkeit von Größenprognosen bei konstitutionell hochwüchsigen Mädchen (ohne therapeutische Intervention)

Autor	n		CA (Jahre)	SA-GP (Jahre)	Prognose - Endgröße (cm) $\bar{x}$ ± s
FRASIER (29)	5	a	12.8	13.1	- o.4 ± 3.2
ROCHE und WETTENHALL (75)	29	a	13.2		± 1.2
SCHOEN (84)	17	a	12.1	12.6	+ o.3 ± 2.8
CRAWFORD (21)	43	a			+ o.6
ZACHMANN (1o4)	9	b	14.1		+ o.4 ± 3.8
WEBER (95)	12	a			+ o.6 ± 3.5
	12	b *			- 2.o
REESER (73)	14	a	1o.7	11.2	- o.8
	1o	a		7.o-12.o	- 2.2
	1o	a		12.o-13.o	+ 1.5
	14	b	1o.7		+ o.1
JOHN und SCHELLONG (46)	18	a	12.3	12.5	+ 1.3 ± 2.5
	18	b	12.3		+ o.7 ± 2.5
WILLIG (1o2)	92	a	12.5	12.7	- o.7 ± 2.9
		a	1o		- 3.o
		a	11		+ o.6
		a	12		+ o.7
		a	13		- o.3
	92	b *	12.5		- 1.7
BARTSCH/WESCHKE ** (diese Arbeit)	23	a	12.5	12.5	+ o.6 ± 2.2
	7	a	11.o	11.7	- o.2 ± 2.9
	16	a	12.7	12.9	+ o.9 ± 1.7
	22	b	12.5	13.3	+ o.4 ± 2.1

a *Vorhersagen nach BP-GP*

b *Vorhersagen nach TW 2 RUS unter Benutzung der vom chronologischen Alter ausgehenden Vorhersagegleichungen*

* *ohne Berücksichtigung der mittleren Elterngröße*

Bemerkenswert ist, daß die Endgröße der Probandinnen mit akzeleriertem SA-GP am stärksten überschätzt wurde. Dies könnte dadurch verursacht sein, daß der Pubertätswachstumsschub bei diesen in ihrer Skelettreifung beschleunigten hochwüchsigen Mädchen früher eintrat als dies bei den akzelerierten Mädchen im Referenzkollektiv von BAYLEY und PINNEAU der Fall war (vgl. Abschnitt A.2. der Diskussion). Dies zu überprüfen war uns nicht möglich.

Mit der Methode nach TANNER et al. ohne Einbeziehung der Elterngröße in die Berechnung wird die Erwachsenengröße hochwüchsiger Mädchen systematisch unterschätzt (95, 1o2). Die von TANNER vorgeschlagene Korrektur der Vorhersage um ein Drittel des Betrages, um den die mittlere Elterngröße von der mittleren Erwachsenengröße in der Elterngeneration ("mean mid-parent height") abweicht, beruht nur auf den Daten einer kleinen Stichprobe, und es erscheint zunächst nicht sinnvoll, nach der relativ aufwendigen Berechnung der Größenprognose eine unsicher begründete Korrektur anzubringen. WILLIG et al. konnte bei der oben genannten Untersuchung die Richtigkeit der Vorhersage durch Berücksichtigung der Elterngröße nicht verbessern. Dagegen waren bei vier anderen Untersuchungen einschließlich der hier vorliegenden (46, 73, 1o4), die die Elterngröße in die Berechnung der Prognose einbezogen, die mittleren relativen Abweichungen der tatsächlich erreichten von der vorhergesagten Größe vergleichbar klein wie bei Verwendung der Methode BP-GP.
Wir halten daher die Einbeziehung der Elterngröße in die Porgnose der Körperhöhe nach TANNER et al. bei hochwüchsigen Mädchen für sinnvoll. Dabei muß die Zunahme der mittleren Erwachsenengröße in der Elterngeneration berücksichtigt werden. Diese dürfte heute in der Bundesrepublik bereits etwas höher sein als der von uns veranschlagte Betrag von 17o cm.

Während wir in Übereinstimmung mit WILLIG et al. (1o2) für die Vorhersagemethode nach TANNER eine über das gesamte von uns untersuchte Altersspektrum etwa gleich große absolute Abweichung der Endgrößen von den Prognosen fanden, nahm diese bei Benutzung der Methode BP-GP mit steigendem chronologischen Alter, steigendem Skelettalter und sinkender restlicher Wachstumserwartung ab. Gleichzeitig verringerte sich die Schwankungsbreite der Abweichungen. Entsprechende Ergebnisse bei der Anwendung der Methode BP-GP auf normalwüchsige Mädchen wurden von ROCHE et al. (78) und von LENKO (55) veröffentlicht. In den vier Längsschnittstudien, auf die sie Bezug nehmen, erreichte der absolute Vorhersagefehler bei einem chronologischen Alter von

etwa 11 Jahren ein Maximum von 3 bis 4 cm, um danach rasch abzufallen. Ursache hierfür könnten eine vom Eintritt in die Pubertät an zunehmend festere zeitliche Koppelung des Wachstumsverlaufs mit der Knochenreifung oder eine bessere Reproduzierbarkeit der Skelettalterbeurteilungen oder beide Faktoren gemeinsam sein. Eine Altersabhängigkeit der Reproduzierbarkeit von Knochenalterbestimmungen nach GP konnte allerdings von mehreren Autoren bei Mädchen nicht festgestellt werden (2, 63, 76).

Beim Vergleich der Angaben zur Genauigkeit von Größenprognosen nach BP-GP bei hochwüchsigen Mädchen ist also neben der jeweiligen Zahl der Probandinnen ihr Alter bzw. Skelettalter zu beachten. Die von uns ermittelte Fehlerbreite (Standardabweichung) bei Verwendung der Methode BP-GP entspricht etwa den Ergebnissen vergleichbarer Untersuchungen (46, 84, 102), die Fehlerbreite bei Vorhersagen nach TANNER et al. etwa dem Ergebnis von JOHN und SCHELLONG.

Zusammenfassend lassen unsere Ergebnisse den Schluß zu, daß die Erwachsenengröße hochwüchsiger Mädchen zwischen 11 und 14 Jahren - trotz der beobachteten Abweichungen des Skelettalters vom Lebensalter - mit beiden von uns benutzten Methoden hinreichend richtig und genau vorhergesagt werden kann. Sie deuten darüberhinaus darauf hin, daß bei jüngeren Mädchen vor dem Eintritt der Pubertät mit der Methode nach TANNER et al. möglicherweise exaktere Prognosen getroffen werden können als mit der Methode BG-GP, während sich diese mit steigendem biologischen Alter als zunehmend überlegen erweist. Dieser Befund konnte jedoch nicht statistisch gesichert werden.

B. Die Behandlung des konstitutionellen Hochwuchses bei Mädchen mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol

1. Faktoren, die das Ausmaß der Größeneinsparung beeinflussen

Die Prämisse einer Hormonbehandlung des konstitutionellen Hochwuchses bei Mädchen ist ihre Wirksamkeit (11). Dies ist heute unbestritten, offen aber ist die Frage, ob eine Dosis - Wirkungs - Beziehung vorliegt, ob also mit höheren Östrogenmengen größere Einsparungen an Körperhöhe erzielt werden können. Dies wird von einigen Autoren bejaht (15,21,1o2).

In Tabelle XV sind die Ergebnisse einiger neuerer Publikationen den hier vorgelegten gegenübergestellt. Nicht berücksichtigt sind Veröffentlichungen, die sich auf Östradiolvalerat (7,36,99) oder Stilböstrol (21,98) beziehen. Hinsichtlich ihrer Ausgangsdaten, insbesondere Skelettalter und Wachstumsprognose, eignen sich die Behandlungsergebnisse von VON PUTTKAMER et al.(72), KUHN et al. (51), WILLIG et al. (1o2) sowie von JOHN und SCHELLONG (46) für den Vergleich mit unseren Ergebnissen.

Vergleicht man zunächst nur die mit Äthinylöstradiol behandelten Untersuchungsgruppen, so fällt auf, daß das Wachstum der mit o.5 mg/d Äthinylöstradiol behandelten Mädchen - trotz zyklischer Gabe des Präparats - offenbar störker gebremst wurde als das der mit o.3 mg/d behandelten und deren Wachstum wiederum stärker gehemmt wurde als das der mit o.1 mg/d behandelten Probandinnen.
Wie bei der Diskussion der Methoden zur Größenvorhersage wird der Vergleich jedoch insbesondere dadurch erschwert, daß die Autoren, sofern sie dies überhaupt tun, unterschiedliche Kriterien für das Erreichen der Endgröße festlegen (siehe Anmerkungen zu Tabelle XV).

So wurde beispielweise bei den von KUHN et al. (51) untersuchten Mädchen die Nachmessung bei Abschluß der Behandlung vorgenommen. Bei 13 von 17 Probandinnen wurde in einem 1 1/2-jährigen Zeitraum danach ein weiteres mittleres Wachstum von 1.2 cm beobachtet. Aus derselben Klinik wurden 198o die Daten von 62 mit o.5 mg/d Äthinylöstradiol behandelten Mädchen veröffentlicht (1o2), bei denen "die bleibende Körpergröße . . . . 1/2 Jahr nach Therapieschluß" festgestellt wurde. Das chronologische Alter nach der vergleichsweise langen Behandlungsdauer von 27 Monaten betrug im Mittel 15.5

Tabelle XV: Ausgewählte Ergebnisse der Östrogenbehandlung des konstitutionellen Hochwuchses bei Mädchen (84,72,51,102,104,73,46,82,9).
Ergänzt und verändert nach (40).
Alle Stichproben-bezogenen Daten sind Mittelwerte.

	SCHOEN 1973	V.PUTTKAMER 1977	KUHN 1977	WILLIG 1980	ZACHMANN 1975	REESER 1979	JOHN 1980	SCHAMBACH 1981	BAILEY 1981	BARTSCH / WESCHKE (diese Arbeit)	
ÖSTROGEN [1]	KONJ.	KONJ.	EE	EE	EE	EE	EE	MESTR.	EE	EE	EE
APPLIKATIONSMODUS	1 - 21	kont.	1 - 25	1 - 25	kont.	kont.	kont.	1 - 21	1 - 24	kont.	kont.
DOSIS (mg/d)	10.0	7.5	0.5	0.5	0.3	0.2	0.3	0.08	0.1	0.1	0.1
EE-ÄQUIVALENT (mg/d)	0.33	0.25	0.5	0.5	0.3	0.2	0.3	0.05	0.1	0.1	0.1
DAUER (Monate)	24.7	22.0	23.5	27.0	20.4		21.5	42.0	24.0	21.9	22.2
GESAMT-DOSIS (mg EE)	186	167	294	338	186		196	48	58	67	68
PROBANDENZAHL	21	41	17	62	40	14	71	21		35	33
CA (Jahre)	12.1	13.0	12.7	12.8	12.9	10.6	12.5		12.0	12.4	12.3
SA (Jahre)	12.0	12.4	12.6	12.5	13.4 [b]	10.4	12.7	9.8	11.7	12.4	13.1 [b]
MENARCHE		21/41			23/40	0/14	21/71			10/35	10/33
PROGNOSE (cm)	182.8	186.5	185.2	186.8	181.9 [b]	185.6	186.1	182.5	184.6	184.3	183.5 [b]
WACHSTUMSERWARTUNG (cm)	13.2	11.7	10.1	11.0			10.6			11.4	11.0 [b]
"ENDGRÖßE" (cm)	178.9	179.2	179.0	179.9	177.4	176.3	180.8	175.7	180.0	179.8	179.6
KRITERIUM [2]	1	2	2	3	4	5	6	6	6	7	7
REDUKTION (cm)	3.8	7.3	6.2	6.9	4.6 [b]	9.3	5.2	6.8	4.6	4.5	4.0 [b]
KONTROLLGRUPPE (cm)	0.3	-	-	- 0.7 [3]	0.4 [b]	- 0.8	1.3	-	-	0.6	0.4 [b]

Anmerkungen: 1) KONJ. = konjugierte Östrogene (Premarin^{R}, Presomen^{R})
EE = Äthinylöstradiol
MESTR. = Mestranol = Äthinylöstradiol-3-Methyläther

2) Kriterien für das Erreichen der Endgröße:
1 = Wachstumsgeschwindigkeit < 0.5 cm/Jahr CA
2 = Messung bei Abschluß der Behandlung
3 = Messung 1/2 Jahr nach Abschluß der Behandlung
4 = SA ≥ 16 Jahre oder Wachstumsgeschwindigkeit < 0.65 cm/Jahr CA
5 = SA "adult" oder Prognose bei SA ≥ 15 Jahre
6 = keine Angabe
7 = CA ≥ 18 Jahre oder Wachstumsgeschwindigkeit < 0.7 cm/Jahr CA

3) bei 11- und 12-jährigen Mädchen + 0.6 bzw. + 0.7 cm (vgl. Tabelle XIV)

b) Skelettalter und Größenvorhersagen nach TW 2 RUS, alle übrigen nach GP bzw. BP-GP.

Jahre, das Skelettalter nach GP war ≤ 16 Jahre. Die Kontrollpersonen hatten dagegen bei der Nachuntersuchung ein chronologisches Alter und ein Skelettalter nach GP von ≥ 16 Jahren. Es ist anzunehmen, daß diese Skelettalterdifferenz zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe mindestens teilweise zu dem Ergebnis einer hohen Größeneinsparung beigetragen hat.
Aus den von JOHN und SCHELLONG veröffentlichten Daten (46) kann dagegen abgeleitet werden, daß die von ihnen untersuchten, mit o.3 mg/d Äthinylöstradiol behandelten Mädchen nach Beendigung der Therapie noch im Mittel 2.1 cm wuchsen, bevor ihre Endgröße festgestellt wurde. Dieser Größenzuwachs nach Behandlungsende stimmt mit den Beobachtungen von SCHOEN et al. (84) und unseren eigenen überein. Unklar bleibt, ob die relativ große Überschätzung der Endgrößen unbehandelter Probandinnen durch JOHN und SCHELLONG auf einen zu frühen Nachmessungszeitpunkt zurückgeführt werden kann. Auch wenn man diese Überschätzung unberücksichtigt läßt, ist die in Münster erzielte Größeneinsparnis von 5.2 cm kaum größer als die in Berlin mit einer Tagesdosis von o.1 mg erzielte Einsparung.

Vergleichbar klein ist die Differenz der von uns mit der Methode nach TANNER und WHITEHOUSE festgestellten Reduktion der Erwachsenengröße zum Ergebnis von ZACHMANN et al. (1o4), deren Probandinnen allerdings ebenso wie jene von JOHN und SCHELLONG bei Behandlungsbeginn ein etwas höheres Skelettalter und damit eine etwas geringere restliche Wachstumserwartung hatten als die von uns untersuchten Mädchen.

Beim Vergleich der in Tabelle XV aufgeführten Ergebnisse der Behandlung mit konjugierten Östrogenen muß wiederum berücksichtigt werden, daß VON PUTTKAMER et al. ihre Probandinnen bei Abschluß der Therapie nachuntersuchten, während SCHOEN et al. eine Wachstumsgeschwindigkeit unter o.5 cm/Jahr zur Voraussetzung machten. Die von SCHOEN et al. erzielte, trotz des geringeren Skelettalters der Mädchen und einer höheren Östrogendosis deutlich kleinere Größeneinsparung ist daher sicherlich nicht nur auf die zyklische Unterbrechung der Östrogengabe zurückzuführen, wie CRAWFORD (21) meint. Unseres Erachtens dürften die unterschiedlichen Kriterien bei der Feststellung der Erwachsenengröße wesentlich dazu beigetragen haben.

Daß bei biologisch jungen, präpubertären Mädchen eine effektive Hochwuchsbehandlung bereits mit sehr kleinen, "physiologischen" Östrogendosen möglich ist, konnte von SCHAMBACH (82) gezeigt werden. Durch zyklische Verab-

reichung von 0.08 mg/d Mestranol an 21 Mädchen mit einem mittleren SA-GP von 9.8 Jahren wurde eine vorzeitige Pubertät einschließlich eines Wachstumsschubes ausgelöst, gleichzeitig aber die Skelettreifung beschleunigt und so eine Einsparung von durchschnittlich 6.8 cm gegenüber der vorhergesagten Größe erzielt. Allerdings muß bei diesem Ergebnis neben der fehlenden Angabe eines Nachmessungszeitpunktes und der kleinen Anzahl von Probandinnen der bei biologisch jüngeren Mädchen möglicherweise größere Vorhersagefehler (1o2) berücksichtigt werden. Der Autor betont, daß trotz der sehr langen Behandlungsdauer von 42 Monaten die insgesamt verabreichte Östrogendosis erheblich geringer war als bei der hochdosierten Therapie des Hochwuchses üblich.

Bei Mädchen, deren Pubertät bereits spontan eingesetzt hatte, führte das Therapieschema von SCHAMBACH nur zu einer geringen bzw. zu keiner Reduktion der Erwachsenengröße. Dies ist leicht verständlich: Die endogen produzierten Östrogenmengen müssen überschritten werden, um eine Akzeleration der Skelettreifung und eine Herabsetzung der Somatomedinsekretion zu bewirken. Hierfür reicht die Tagesdosis von 0.1 mg Äthinylöstradiol aus, wie unsere Ergebnisse belegen: Auch bei Mädchen mit einem Skelettalter $\geq$ 12.5 Jahre nach GP konnte eine statistisch signifikante Reduktion der Endgröße festgestellt werden, wenngleich sie bescheidener ausfiel als bei den biologisch jüngeren Mädchen.

Diese Abhängigkeit des Behandlungserfolges vom biologischen Alter bei Beginn der Therapie wurde von zahlreichen Autoren beschrieben (36,29,1o4,98,72,51, 7,46). WETTENHALL (98) fand, daß das Skelettalter nach GP bei Behandlungsbeginn vor der Menarche zur Vorhersage des Behandlungserfolges geeignet sei. Eine noch effizientere Prädiktorvariable bei Behandlungsbeginn sowohl vor als auch nach der Menarche stellte das vorhergesagte Restwachstum (Differenz zwischen Größenprognose und aktueller Größe vor Therapie, "estimated growth potential") dar.
Auch unsere Daten deuten darauf hin, daß der Betrag der Größeneinsparung und damit die Antwort auf die Frage, ob die gewünschte Zielgröße eingehalten werden kann, wesentlich davon abhängt, wieviel Spielraum für die Behandlung noch zur Verfügung steht (15). Allerdings lassen die beträchtlichen Schwankungen des Therapieerfolges insbesondere in der Untergruppe der biologisch älteren Mädchen es nicht empfehlenswert erscheinen, jeweils individuelle Prognosen zum voraussichtlichen Einsparungsbetrag abzugeben.

Diese Schwankungen sind vermutlich nicht allein auf den Fehler bei der Größenvorhersage zurückzuführen, wie ein Vergleich der Skelettalter - abhängigen Abweichungen der tatsächlichen Endgrößen von den Prognosen zwischen behandelten (Gruppe A 1) und unbehandelten Probandinnen (Gruppe K) zeigt: In der Skelettaltergruppe $\geq$ 12.5 Jahre nach GP ist die Variationsbreite der Abweichungen bei den behandelten Mädchen deutlich größer als bei den unbehandelten. Die Ursache hierfür ist vermutlich ein individuell unterschiedliches Ansprechen auf die Östrogenmedikation, wie es sich in der mehr oder weniger stark ausgeprägten Veränderung der Wachstums- und Skelettreifungsgeschwindigkeit ausdrückt. Allerdings kann für die einzelne Probandin kaum beurteilt werden, wie der Verlauf dieser beiden Parameter ohne den Einfluß der Behandlung gewesen wäre.

Bezogen auf die gesamte Gruppe A 1 stellen dagegen die Beschleunigung der Skelettreifung und die Verzögerung des Wachstums ebenso ein Maß der - direkten oder vermittelten - Östrogenwirkung auf den Knochen dar wie die Größeneinsparung, die aus ihnen resultiert. Beim Vergleich der in Gruppe A 1 ermittelten Daten zum Fortschreiten des Skelettalters während der Behandlung mit den Angaben in der Literatur (46,51,72) lassen sich keine oder nur geringe Unterschiede feststellen, deren Ursache ebenso eine mangelnde Vergleichbarkeit der Skelettalterbeurteilungen nach GP wie Differenzen zwischen den Behandlungsschemata sein könnten. Übereinstimmung herrscht auch in der Beobachtung, daß die Skelettreifung zu Beginn der Behandlung starker beschleunigt wird als in den übrigen Behandlungsabschnitten.
Dagegen liegen die von uns gemessenen Wachstumsgeschwindigkeiten etwas über den von anderen Autoren angegebenen (46,72,1o4). Wenn man aus den Untersuchungsgruppen von ZACHMANN et al. und von JOHN und SCHELLONG jeweils die kleinen Untergruppen der ältesten Mädchen ausklammert und so eine noch bessere Übereinstimmung zu unserem Untersuchungskollektiv hinsichtlich der Ausgangsdaten der Behandlung herstellt, so ergibt sich, daß die Probandinnen der Gruppe A 1 während einer annähernd gleich langen Behandlung etwa 1 cm mehr wuchsen als jene von ZACHMANN et al. und jene von JOHN und SCHELLONG. Diese Differenz ist möglicherweise auf die in Berlin verwendete, nur ein Drittel betragende Tagesdosis von Äthinylöstradiol zurückzuführen. Sie gibt einen Hinweis auf das Ausmaß der Mehreinsparung an Körperhöhe, die durch höhere Dosen erzielt werden kann.

Aus den vorangehenden Ausführungen ergibt sich, daß die Hypothese, der Behandlungserfolg der Hochwuchstherapie bei Mädchen hänge hauptsächlich von der

Östrogentagesmenge ab, nach unserer Meinung bislang keine gesicherte Tatsache darstellt. Die von uns ermittelte Größeneinsparung bei einer kleinen Gruppe von mit o.3 mg/d Äthinylöstradiol behandelten Mädchen (Gruppe A 2) spricht ebenfalls nicht dafür. Weitere Untersuchungen sind hier notwendig.

Bei Mädchen vor oder am Beginn der Pubertät kommt es in der ersten Behandlungsphase trotz erheblicher Beschleunigung der Knochenreifung häufig nicht sofort zu einer Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit, gelegentlich ist diese sogar zunächst beschleunigt (9,99,1oo). Nur selten bleibt sie jedoch über die ersten Behandlungsmonate hinaus hoch und es resultiert eine höhere Größenprognose als zuvor. In solchen Fällen erscheint der Versuch gerechtfertigt, durch eine Steigerung der Östrogendosis das Wachstum stärker zu bremsen.

Schließlich ist es für den eingesparten Größenbetrag wichtig, wann die Behandlung beendet wird. Wie unsere Ergebnisse zeigen, entspricht der Größenzuwachs nach Abschluß der Therapie bis zum chronologischen Alter von 18 Jahren durchaus etwa dem nach den Tabellen von BAYLEY und PINNEAU (1o) jeweils noch zu erwartenden Wachstum bis zur vollständigen Knochenreife an der Hand. Nur in einzelnen Fällen konnten wir ein "rebound phenomenon" (9) mit einer nach Behandlungsende über die Altersnorm gesteigerten Wachstumsgeschwindigkeit und einer Verzögerung der weiteren Skelettreifung beobachten. BAILEY (9) empfiehlt, vor Beendigung der Therapie den Epiphysenfugenschluß nicht nur an der Hand und der Handwurzel, sondern auch an den Knieen zu dokumentieren und bei Mädchen, die die von ihnen noch akzeptierte Körperhöhe bereits erreicht oder überschritten haben, die Behandlung über diesen Zeitpunkt hinaus für weitere 6 Monate fortzuführen. Es muß allerdings in Zweifel gezogen werden, ob das jenseits eines Skelettalters von 15.5 Jahren nach GP ohnehin sehr langsame Wachstum noch wesentlich beeinflußt werden kann.

2. Nebenwirkungen

Tabelle XVI ist einem Artikel von CONTE und GRUMBACH (2o) entnommen, der die Ergebnisse einer Fragebogenaktion zur Hochwuchsbehandlung bei Mädchen unter den Mitgliedern der Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) und der European Society of Pediatric Endocrinology (ESPE) referiert. In ihr werden die Nebenwirkungen, die bei 31o amerikanischen, überwiegend mit konjugierten Östrogenen behandelten, und bei 594 europäischen, überwiegend mit Äthinylöstradiol behandelten Mädchen beobachtet wurden, aufgezählt.

Tabelle XVI: Nebenwirkungen der Östrogenbehandlung, * gekürzt nach (2o)

	Patientenzahl			
	LWPES (n = 31o)		ESPE (n = 594)	
		%		%
Beschleunigte Pubertätsentwicklung	269	(86)	449	(75)
Gewichtszunahme	131	(42)	493	(83)
Übelkeit	71	(23)	361	(6o)
Menstruationsstörungen	7o	(22)	56	(9)
Hypertonus	22	(7)	1	(o.2)
Zystische Mastopathie	6	(2)	2	(o.3)
Galaktorrhoe	-		-	
Ovarzysten	3	(1)	-	
Endometriumhyperplasie oder -polypen	2	(o.6)	1	(o.2)
Wadenkrämpfe	14	(4)	14	(2)
Glukoseintoleranz	1	(o.3)	1	(o.2)
venöse Thromboembolie	1	(o.3)	-	

* Über Kopfschmerzen, Flüssigkeitsretention, Depression, Alopezie und Striae wurde selten berichtet.

Der Vergleich mit Tabelle IX im Abschnitt IV B 3 zeigt, daß die in unserer mit o.1 mg/d Äthinylöstradiol behandelten Untersuchungsgruppe beobachteten Nebenwirkungen sich hinsichtlich Art und Häufigkeit nur geringfügig unterscheiden.

Kopfschmerzen, über die etwa 36% unserer Probandinnen zumindest im ersten Halbjahr der Behandlung klagten, wurden von CONTE und GRUMBACH unter den "seltenen" Beschwerden aufgeführt. Nach BIERICH (16) treten sie ebenso wie eine passagere Übelkeit bei Behandlung mit konjugierten Östrogenen weniger häufig auf als bei Verwendung von Äthinylöstradiol. Für keine unserer Probandinnen waren sie jedoch ein Anlaß, die Behandlung abzubrechen.

Striae distensae wurden gelegentlich im Zusammenhang mit einer raschen Zunahme des Körpergewichtes beobachtet. Letztere beruht neben einer Appetitsteigerung auf einer steroidbedingten Wasserretention und ist daher, wie unsere Ergebnisse bestätigen, nach Behandlungsende teilweise reversibel. In der Regel war sie auf die ersten 6 Monate der Behandlung beschränkt, anschließend kam es zu einer Annäherung an den altersentsprechenden Gewichtsverlauf. Es ist allerdings vorstellbar, daß eine erhebliche Gewichtssteigerung zusammen mit der Veränderung der Körperproportionen durch die beschleunigte Pubertätsentwicklung für einzelne Mädchen eine zusätzliche psychische Belastung darstellen kann.

Unter den durch Einnahme hormoneller Kontrazeptiva ausgelösten metabolischen Veränderungen ist der Anstieg der Triglyceride im Serum eine bekannte, bei normaler Pankreasfunktion bedeutungslose Tatsache. Eine Ausnahme stellt die Vorbelastung durch eine familiäre Fettstoffwechselstörung dar, die eine Kontraindikation für die Östrogengabe ist (97).

Die Abnahme der Glukosetoleranz ist ebenfalls eine von den hormonellen Kontrazeptiva bekannte metabolische Wirkung (97). Ob in dem von uns beobachteten Fall die Hochwuchsbehandlung die Manifestation eines juvenilen Diabetes entscheidend begünstigt hat, ist diskutabel, aber unwahrscheinlich.

Die bei unseren Probandinnen beobachtete Dauer der posttherapeutischen Amenorrhoe stimmt mit den Literaturangaben überein (46,70). Nach den Ergebnissen verschiedener Untersucher nimmt die während der Östrogenbehandlung supprimierte hypothalamo-hypophysär-gonadale Achse ihre Funktion, gemessen an den LH- und FSH-Spiegeln ohne und mit Stimulation durch LH-RH, nach wenigen Wochen bis Monaten wieder auf (13,38,71). Die spätere Fertilität wird offenbar nicht herabgesetzt (21,71,98). Dennoch könnte die vereinzelt beobachtete Entstehung von Ovarzysten (20,98) in Zusammenhang mit histologischen Veränderungen am Ovar, wie sie nach Einnahme von Kontrazeptiva beschrieben werden (87), stehen.
Über eine Galaktorrhoe berichteten bislang lediglich KUHN et al. (51), in deren Untersuchungsgruppe sie vorübergehend bei 5 von 36 mit 0.5 mg/d Äthinylöstradiol behandelten Mädchen auftrat, sowie PRADER und ZACHMANN (71). Sie ist möglicherweise Folge eines erhöhten Prolaktin-Serumspiegels, wie er von HANKER et al. unmittelbar nach Beendigung der Hochwuchsbehandlung gefunden wurde (38).

Daß die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva in Abhängigkeit vom Lebensalter zu einem deutlichen Anstieg des Risikos für venöse Thromboembolien, apoplektische Insulte und Myokardinfarkte führt, kann heute als gesichert gelten (79). Dabei ist lediglich für den Myokardinfarkt das aus den Faktoren Zigarettenkonsum, Hypertension, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie zusammengesetzte basale Risiko von entscheidender Bedeutung. Die thrombogenetische Wirkung der Östrogene beruht unter anderem auf einer gesteigerten Thrombocytenbildung und -aggregationsneigung, einer verstärkten Synthese verschiedener Gerinnungsfaktoren sowie einer Abnahme von Antithrombin III (97). Insbesondere der letztgenannte Parameter findet zunehmend Beachtung. Ebenso wie bei Kontrazeptiva benutzenden Frauen wurden auch bei Mädchen, die zur Wachstumsbremsung Äthinylöstradiol erhielten, erniedrigte AT III - Serumkonzentrationen gefunden, nicht dagegen bei solchen, die mit konjugierten Östrogenen behandelt wurden (61). Es muß allerdings bezweifelt werden, daß der relative AT III - Mangel für die Erhöhung des Thromboembolierisikos unter Östrogenbehandlung von ausschlaggebender Bedeutung ist und daher die Kontrolle des AT III - Spiegels während der Hochwuchsbehandlung eine sinnvolle Maßnahme darstellt (91).
Eine Ausnahme bildet die Erfassung des (äußerst seltenen) autosomal dominant ererbten AT III - Mangels. Von 3 unter einer Hochwuchsbehandlung beobachteten venösen Thrombosen einschließlich des oben beschriebenen Falles (2o,98) trat eine auf dem Hintergrund einer familiären Thrombosenneigung, die beiden anderen im Zusammenhang mit Verletzungen auf. In mindestens zwei Fällen (beim dritten fehlt die Angabe) war in für einen hypothetischen AT III - Mangel nicht typischer Weise eine oberflächliche Vene betroffen.
Bis zum Vorliegen weiterer Untersuchungsergebnisse scheint es sinnvoll, einerseits unter Berücksichtigung anamnestisch erhobener Risikofaktoren die Indikation zur Hochwuchsbehandlung streng zu handhaben, andererseits durch Optimierung der verabreichten Östrogen- und Gestagenmengen das Risiko vaskulärer Komplikationen soweit als möglich herabzusetzen, wie dies im Bereich der hormonellen Kontrazeption seit langem üblich ist. Hierfür spricht insbesondere, daß, wie unsere Befragung bestätigt, ein großer Teil der ehemaligen Hochwuchspatientinnen später Ovulationshemmer zur Empfängnisverhütung benutzt.

Analoge Überlegungen gelten für die potentielle Karzinomgefährdung durch Östrogene. Diäthylstilböstrol wird auch in der Hochwuchsbehandlung nicht mehr verwendet, seitdem die hohe Inzidenz von Adenokarzinomen der Vagina bei

jungen Frauen, deren Mütter die Substanz in der Frühschwangerschaft eingenommen hatten, bekannt wurde (1o3).
Nachdem seit 1975 in mehreren Veröffentlichungen der Nachweis erbracht wurde, daß bei östrogenbehandelten Frauen in der Postmenopause ein in Abhängigkeit von Dosis und Dauer der Behandlung mehrfach erhöhtes relatives Risiko für Endometriumkarzinome besteht (59), wurde die Frage diskutiert, ob dies auch für die Östrogenbehandlung junger Mädchen gilt.
Dagegen spricht, daß die Entstehung eines Endometriumkarzinoms während oder nach einer Hochwuchstherapie bislang nicht beobachtet wurde und in der Übersicht von CONTE und GRUMBACH lediglich über 3 Fälle von Endometriumhyperplasie bzw. -polypen berichtet wird (siehe Tabelle XVI). BIERICH (16) hält das Herbeiführen zyklischer Abbruchblutungen für die entscheidende prophylaktische Maßnahme, während Erfahrungen mit der Substitutionsbehandlung von Mädchen mit TURNER - Syndrom für eine protektive Wirkung der zusätzlichen Gabe von Progestagenen sprechen (56).
Zu betonen ist jedoch, daß Endometriumkarzinome bei jungen Frauen unter 4o Jahren sehr selten sind, das basale Risiko in dieser Altersgruppe also als gering einzuschätzen ist.

C. Diskussion der hormonellen Änderungen

1. DHEAS

Bislang liegen noch keine Veröffentlichungen über die DHEAS-Spiegel bei mit hochdosierten Östrogenen behandelten Mädchen vor.
ZACHMANN hat 1975 postultiert, daß die unter der Östrogeneinnahme beschleunigte Reifung der Epiphysenfugen sich als androgener Effekt in einer Erhöhung der Nebennierenandrogene im Serum zeigen müsse (1o4). Die biochemische Grundlage, so vermutete er, könne eine anderenorts beschriebene (1,86) Inhibierung des Enzyms delta 5 - 3 beta - Hydroxysteroiddehydrogenase sein.
Bereits das regelrechte Voranschreiten der Pubertät ließ einen geringen Anstieg des DHEAS von der 1. zur 2. Serumprobe unserer Untersuchung erwarten (44,5o, 74).
Unsere Ergebnisse sind daher überraschend. Es zeigte sich weder eine Erhöhung noch ein Gleichbleiben, sondern eine signifikante Verminderung des DHEAS im Serum während der gesamten Beobachtungszeit (6 Wochen bis 17 Monate nach Therapiebeginn). Möglicherweise ist also die Annahme, daß die beschleunigte

Skelettreifung bei der Behandlung des Hochwuchses bei Mädchen durch eine stimulierte Nebennierenrindenandrogensekretion bedingt ist, unzutreffend. Weitere Untersuchungen sind hier nötig.

Verschiedene andere Untersucher hatten keinen Einfluß von Östrogengaben in physiologischen und pharmakologischen Dosen auf das DHEAS im Serum gefunden (8,22,54,62,80,85), dies jedoch bei hypo- und agonadalen Patientinnen. Möglicherweise erklärt das Vorhandensein von Ovarien bei den hier untersuchten Probandinnen den Unterschied.
CUMMINGS postulierte 1982, daß die Sexualsteroidproduktion der Nebennierenrinde im delta 5 - Weg, damit aber das DHEAS, durch noch nicht näher bekannte ovarielle Faktoren stimuliert wird (22). Er hatte beobachtet, daß die vorzeitige Ovarialinsuffizienz und die Ovariektomie bei jungen Frauen und bei Frauen in der Menopause mit einem beschleunigten Abfall des DHEAS im Serum einhergehen. Das Cortisol zeigte sich dabei unverändert, und es bestanden keine Korrelationen zwischen den DHEAS-, Cortisol- und Östrogenspiegeln. Eine Östrogensubstitution beeinflußte den im Alter auftretenden Abfall des DHEAS nicht. CUMMINGS folgerte, daß ovarielle Faktoren, die nicht Östrogencharakter haben, das DHEAS im Serum regulieren, und zwar unabhängig vom Lebensalter.
Nimmt man die Existenz solcher Faktoren an, und daß diese im Rahmen der östrogenbedingten Suppression des Ovars mit unterdrückt sind, dann ist die beobachtete Verminderung des DHEAS im Serum erklärt.

2. Wachstumshormon (hGH)

Die Wachstumshormonausschüttung wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflußt. Potente Sekretionsreize sind die Hypoglykämie, Arbeit und Streß sowie GRF, L-Dopa, Clonidin, Bromoergokryptin, Arginin, Ornithin und andere Substanzen. Die Steuerung der hypophysären hGH-Ausschüttung durch hypothalamische Zentren ist in der Assoziation des hGH im Serum zu den Schlafstadien 3 und 4 erkennbar (67).
Geschlechtshormone können die Antwort auf Sekretionsreize verstärken. Möglicherweise bedingen hohe Sexualsteroidspiegel die hohen hGH-Spiegel in der Fetalzeit (26). Östrogene sind eine Ursache der geschlechtsspezifischen Unterschiede der hGH-Ausschüttung (27,28). Sie modulieren die Wachstumshormon-

sekretion mit dem Menstruationszyklus (64). Die Einnahme von Östrogenen in pharmakologischen Dosen führt zu erhöhten Wachstumshormonspiegeln (27,69).

Der Einfluß der Pubertät auf die Sekretion des Wachstumshormons wird in der Literatur kontrovers dargestellt. FINKELSTEIN beschrieb 1972, daß präpubertäre Kinder wenig hGH sezernieren und nur nachts, Kinder in der Pubertät dagegen mehr und auch tagsüber. Erwachsene, fand er, schütteten tags und nachts, insgesamt weniger hGH aus (25). Dagegen stellte PLOTNICK 1974 keine Unterschiede der spontanen Wachstumshormonsekretion bei 5 - 13-jährigen Mädchen in den Entwicklungsstadien B 1 - B 3 fest und verneinte daher einen Einfluß der Pubertät sowie der endogenen Östradiolspiegel zur hGH-Sekretion bei Mädchen (69). Bei Frauen fand er niedrigere Konzentrationen als bei jungen Mädchen. Frauen gleichen Alters, welche die "Pille" zur Kontrazeption einnahmen, wiesen deutlich höhere hGH-Spiegel auf. Diese Befunde ließen sowohl an einen Einfluß des Lebensalters als auch von hochdosierten Östrogenen denken (61). DACOU-VOUTETAKIS wiederum fand bei Mädchen in der Pubertät steigende morgendliche Basalwerte (53).
Für das männliche Geschlecht wurde eine ähnliche Abhängigkeit vom Lebensalter von THOMPSON beschrieben (93). Er maß bei Jungen vor und in der Pubertät gleiche, bei Männern dagegen niedrigere Wachstumshormonkonzentrationen. Im Gegensatz dazu fand MINUTO bei Knaben vom Stadium 1 (TANNER) bis zum Stadium 5 kontinuierlich sinkende circadiane hGH-Spiegel, gleichzeitig stieg jedoch die Höhe der Antwort auf Reize (Hypoglykämie) hin an (65). Anders als FINKELSTEIN stellte er in der Vorpubertät gerade tagsüber eine ausgeprägte sekretorische Aktivität fest (65). Wie zuvor schon THOMPSON, fand er also keine positive, sondern eine negative Korrelation des hGH zur Höhe der männlichen Geschlechtshormone. Paradoxerweise war jedoch die Antwort auf exogene Stimuli erhöht. Eine zeitliche Beziehung zwischen den Wachstumshormonkonzentrationen und dem Wachstumsspurt konnte er nicht nachweisen.

Bei den hier untersuchten hochwüchsigen Mädchen zeigt sich in der Pubertät ein signifikanter Anstieg der spontanen nächtlichen Wachstumshormonausschüttung und ein anschließendes Wiederabfallen. Der Anstieg scheint eher mit einer Stadieneinteilung der Brustentwicklung (TANNER) als mit dem chronologischen Alter oder mit dem Skelettalter nach GREULICH und PYLE assoziiert zu sein. Möglicherweise kann dies als ein Hinweis auf einen Zusammenhang mit der Höhe der körpereigenen Östrogenspiegel angesehen werden.

Sowohl die Medianwerte als auch die Sekretionsdauer nahmen parallel zur Reifung der Brust von B 1 (TANNER) bis zum Erreichen von B 5 (Skelettalter 13 Jahre) kontinuierlich zu. Nach einer weiteren Skelettreifung um 2 Jahre (B 5, SA 15 Jahre) zeigten sich diese beiden Parameter wieder so niedrig wie im Stadium B 2. Maximale hGH-Spitzen zeigten sich bereits im Stadium B 3 - eine weitere Zunahme bis zum Erreichen des Stadiums B 5 wurde hierfür nicht beobachtet. Nach der Pubertät nahm auch die Höhe der hGH-Spitzen wieder signifikant ab. Diese Resultate sind am ehesten jenen von DACOU-VOUTETAKIS vergleichbar (53).

BIERICH schreibt, daß es auch auf dem Gebiet des Wachstumshormons konstitutionelle Hyper-, Normo- und Hyposekretoren gibt (14). Hochwüchsige Mädchen wären wohl den Hypersekretoren zuzurechnen.
Die Assoziation des hGH zur Höhe der endogenen Östrogenspiegel läßt daran denken, daß möglicherweise auch normalwüchsige Mädchen in der Pubertät einen ähnlichen Anstieg des Wachstumshormons zeigen könnten, wenn auch vielleicht auf einem niedrigeren Niveau.

Daß die Einnahme hoher Dosen Östrogene bei den Probandinnen zu hohen Wachstumshormonspiegeln führte, bestätigt die Ergebnisse anderer Untersucher (28, 72). Im ersten Jahr der Wachstumsbremsung wurden sehr hohe, das physiologische Maß überschreitende Wachstumshormonkonzentrationen registriert, die im weiteren Verlauf der Therapie wieder absanken. Diese erhöhten hGH-Spiegel zeigen möglicherweise den Versuch des Organismus an, die unter der Östrogenbehandlung erniedrigten Somatomedinspiegel wieder anzuheben.
Eine Abnahme des Somatomedins bereits in den ersten Behandlungsmonaten in Anwesenheit hoher hGH-Spiegel wurde beschrieben (72). Offen bleibt, ob den erhöhten Wachstumshormonspiegeln darüber hinaus noch eine weitere nennenswerte Bedeutung für den Organismus zukommt.

VI. Schlußfolgerungen

Noch immer ist der psychologische Nutzen der hormonellen Wachstumsbremsung bei konstitutionell hochwüchsigen Jugendlichen unklar (24). Insbesondere gibt es hierzu keine vergleichenden prospektiven Untersuchungen an behandelten und unbehandelten Probanden mit gleicher Größenerwartung.

Vorläufig bleibt es jeweils dem Arzt überlassen, die Gefahr einer psychosozialen Isolation und Fehlentwicklung durch die als abnorm empfundene Körpergröße zu beurteilen. Hierbei ist sorgfältig zwischen den Problemen der jugendlichen Patientin und der Besorgnis ihrer Mutter, die in der Regel selbst hochwüchsig ist und negative Erfahrungen darauf zurückführen mag, zu unterscheiden (9). Angesichts des fraglichen Nutzens und der wenngleich geringen Gefahr schwerwiegender Nebenwirkungen sollte die Indikation zur Behandlung streng gehandhabt werden.

Die Größenprognose sollte möglichst von mehreren erfahrenen Gutachtern erstellt und im halbjährigen Abstand kontrolliert werden. Unseres Erachtens ist hierbei die Methode nach BAYLEY und PINNEAU aufgrund ihrer einfachen Handhabung bei hoher Zuverlässigkeit der Vorhersagen nach dem Eintritt der Pubertät der Methode nach TANNER und WHITEHOUSE vorzuziehen.

Vor Beginn der Östrogengabe sollte neben den pathologischen Hochwuchsformen eine hereditäre Fettstoffwechselstörung, eine gestörte Gerinnung und, insbesondere bei einer familiären Belastung mit Diabetes mellitus, eine Verminderung der Glukosetoleranz ausgeschlossen werden.

Für einen möglichst frühen Behandlungsbeginn spricht die hier bestätigte Tatsache, daß dadurch der Betrag an eingesparter Körperhöhe vergrößert werden kann. Darüberhinaus spricht hierfür auch die Überlegung, daß einer in der Pubertät zu erwartenden psychischen Irritation durch die körperliche Abweichung am besten begegnet werden kann, wenn man ihr durch eine wachstumshemmende Behandlung zuvorkommt. Andererseits warnten PRADER und ZACHMANN (71) nachdrücklich vor negativen psychischen Reaktionen, die die plötzliche Induktion der Pubertät durch die exogene Hormonzufuhr bei noch präpubertären Kindern bewirken könne. Dieser Interessenkonflikt spielt praktisch jedoch eine geringe Rolle, da die erste Vorstellung der Mädchen meist nach dem Beginn des Pubertätswachstumsschubes erfolgt.

Die Wahl des Östrogenpräparats hing nach der Umfrage von CONTE und GRUMBACH (2o) bislang hauptsächlich davon ab, mit welchem Medikament der oder die behandelnden Ärzte die größte Erfahrung gesammelt hatten: Die Argumente, die die Mitglieder der LWPES für die vorzugsweise Anwendung konjugierter Östrogene anführten, glichen jenen der Mitglieder der ESPE für die Bevorzugung des Äthinylöstradiols. Ob die Verwendung "natürlicher" Steroide, also des Östradiols und der aus Stutenharn gewonnenen konjugierten Östrogene, mit einem geringeren Nebenwirkungsrisiko insbesondere für Thromboembolien und die Entstehung maligner Tumoren verbunden ist, konnte bislang nicht ausreichend geklärt werden und bedarf weiterer Untersuchungen. Dagegen bieten Äthinylöstradiol-Präparate den Vorteil einer standardisierten Zusammensetzung und gleichzeitig die Möglichkeit der oralen Gabe.

Die verabreichte Östrogenmenge sollte sich an der Empfehlung orientieren: "... es sollte stets die kleinste wirksame Östrogendosis unter Ergänzung von Progesteron zur Anwendung kommen" (24).
Unsere Ergebnisse zeigen, daß durch die kontinuierliche Gabe von o.1 mg/d Äthinylöstradiol über knapp 2 Jahre eine Verringerung der tatsächlichen Erwachsenengröße gegenüber der Vorhersage von 4 bis 4 1/2 cm erreicht werden kann, vorausgesetzt, die Behandlung wird bei einem Skelettalter von 12 bis 12 1/2 Jahren nach GP begonnen. Die durch eine 3- oder sogar 5-fach höhere Dosis erzielbare Mehreinsparung ist vermutlich nicht so groß, wie es von einzelnen Autoren angenommen wird. Andererseits ist zu bedenken, daß mit der Östrogendosis wahrscheinlich auch das relative Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen steigt, wenngleich eine klinische Relevanz dieser Steigerung bislang nicht erkennbar ist. Sollte unsere Hypothese durch zukünftige, vergleichende Untersuchungen bestätigt werden, wäre die Anwendung hoher Dosen nur noch in besonderen Fällen gerechtfertigt, z.B. bei dringendem Behandlungswunsch trotz eines geringen Behandlungsspielraumes oder bei Nichtansprechen auf die niedrigdosierte Östrogengabe.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der Entwicklung der Skelettreifung. Wird sie bei einem Skelettalter 15.5 Jahre nach GP beendet, so ist nur noch mit einem geringen Restwachstum von etwa 1.5 cm zu rechnen. Der zu erwartende restliche Zuwachs bis zum Erreichen der endgültigen Körperhöhe kann nach den Tabellen von BAYLEY und PINNEAU für akzelerierte Mädchen geschätzt werden. Gelegentlich treten jedoch Abweichungen vom Erwartungswert

auf, so daß der Behandlungserfolg erheblich geschmälert werden kann. Nach Ende der Therapie sollten Nachuntersuchungen in zunächst kurzen, dann längeren Abständen stattfinden, um das weitere Wachstum bis zu seinem Abschluß zu beobachten und eventuelle Folgen der Behandlung, insbesondere eine längere posttherapeutische Amenorrhoe, zu erfassen. Mit dem Hausarzt, in dessen Hand die gynäkologische Betreuung der ehemaligen Hochwuchspatientin allmählich übergeht, sollte ein Informationsaustausch angestrebt werden, um genaueren Aufschluß über unerwünschte Langzeitwirkungen der Behandlung zu erhalten.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Die Östrogenbehandlung konstitutionell hochwüchsiger Mädchen mit dem Ziel, ihr Wachstum und damit ihre endgültige Körperhöhe zu begrenzen, um einer möglichen psychischen Beeinträchtigung und sozialen Isolation vorzubeugen, wurde vor nunmehr fast 4o Jahren erstmals erprobt. Dennoch sind die Modalitäten dieser Behandlung, insbesondere die Dosierung der Östrogene, weiterhin Gegenstand der Diskussion.
In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 92 Patientinnen der Poliklinik des Kaiserin Auguste Victoria Hauses (Kinderklinik der Freien Universität Berlin) aus den Jahren 1973 - 1983 ausgewertet, um Informationen über

- die Zuverlässigkeit von Skelettalterbestimmungen und Größenvorhersagen bei konstitutionell hochwüchsigen Mädchen
- die mit einer vergleichsweise niedrigdosierten Äthinylöstradiol-Behandlung erzielbare Einsparung an Körperhöhe sowie
- bestimmte, mit dieser Behandlung verbundene Veränderungen der hormonalen Sekretion zu erhalten.

Zur Untersuchung der Reproduzierbarkeit der Knochenalterbestimmungen nach den Methoden von GREULICH und PYLE (GP) sowie von TANNER und WHITEHOUSE (TW 2) wurden 93 Röntgenaufnahmen der Hand nach beiden Methoden von 3 Gutachtern mehrfach sowie von 2 Gutachtern im zeitlichen Abstand beurteilt. Dabei erwiesen sich die Skelettalterbestimmungen nach TW 2 trotz des höheren Zeitaufwandes für diese Methode im Vergleich zu jenen nach GP als schlechter reproduzierbar.
Ein Vergleich der Knochenalter mit den Lebensaltern zeigte, daß die Skelettreifung der untersuchten 1o- bis 13-jährigen hochwüchsigen Mädchen gegenüber derjenigen des Referenzkollektivs von GREULICH und PYLE um etwa 6 Monate, gegenüber derjenigen des Referenzkollektivs von TANNER und WHITEHOUSE etwa 12 Monate vorangeschritten war.

Dennoch erwiesen sich sowohl die Größenvorhersagen nach BAYLEY und PINNEAU auf der Grundlage der Skelettalterbestimmungen nach GREULICH und PYLE (BP-GP) als auch die Größenprognosen nach TANNER und WHITEHOUSE (TW 2 RUS-score mit Berücksichtigung der Elterngröße) als ausreichend und vergleichbar zuverlässig: Mit beiden Methoden wurden die Erwachsenengrößen von 23 bzw. 22 unbehandelten Probandinnen im Schnitt nur geringfügig über-

schätzt; diese Abweichung der tatsächlichen von den vorhergesagten Endgrößen war statistisch nicht signifikant.
Bei den jüngeren Mädchen dieser Untersuchungsgruppe < 12.5 Jahre waren die Prognosen nach TW 2, beurteilt nach der Fehlervarianz, etwas genauer, bei den älteren Mädchen > 12.5 Jahre war diesbezüglich die Methode BP-GP überlegen.

Bei 35 mit 0.1 mg/d Äthinylöstradiol behandelten Mädchen wurde die Einsparung an Körperhöhe durch Vergleich der gemessenen Erwachsenengröße mit der jeweiligen Prognose ermittelt. Sie betrug ohne Berücksichtigung eines möglichen Vorhersagefehlers durchschnittlich 4.5 cm (Methode BP-GP) bzw. 4.0 cm (Methode TW 2).

Ein Vergleich dieses Behandlungsergebnisses mit den Literaturangaben sowie mit jenem, das in einer kleinen Gruppe mit 0.3 mg/d Äthinylöstradiol behandelter Mädchen erzielt wurde, führte zu der Hypothese, daß der Behandlungserfolg im geringerem Maße als bislang angenommen von der verabreichten Östrogendosis abhängt. Die Ergebnisse einiger Autoren, die über erhebliche Mehreinsparungen bei Anwendung höherer Östrogendosen als der hier benutzten berichten, scheinen teilweise auf der Wahl eines anderen Nachuntersuchungszeitpunktes zu beruhen. Daher sind hierzu weitere vergleichende Untersuchungen erforderlich.

Dagegen wurde die Angabe anderer Autoren bestätigt, daß das Ausmaß der Größeneinsparung vom biologischen Alter (Skelettalter nach GREULICH und PYLE) bei Behandlungsbeginn abhängt.
Beträchtliche individuelle Schwankungen des Therapieerfolges lassen es jedoch nicht empfehlenswert erscheinen, zu Behandlungsbeginn Prognosen zum voraussichtlichen Einsparungsbetrag abzugeben.

Das Nebennierenrindenandrogen DHEAS war unter der Östrogenbehandlung signifikant erniedrigt. Dies stellt die Hypothese, daß die Beschleunigung der Skelettreifung in der Hochwuchsbehandlung bei Mädchen die Folge einer vermehrten Androgenausschüttung der Nebennierenrinde ist, in Frage.
Zum anderen ist damit möglicherweise ein weiterer Hinweis auf eine Regelung der Nebennierenrindenandrogensekretion durch einen noch nicht näher bekannten ovariellen Faktor gegeben.

Die schlafinduzierte Wachstumshormonsekretion (2o - 6 Uhr) wurde bei 22 gesunden, hochwüchsigen Mädchen teils wiederholt untersucht. Die Sekretionsdauer und die Medianwerte der Wachstumshormonkonzentration stiegen in der Pubertät kontinuierlich an und fielen anschließend wieder ab. Auch die Maximalwerte waren in der Pubertät signifikant höher als zuvor oder danach. Dieser Anstieg der Wachstumshormonsekretion korrelierte besser mit der Brustentwicklung, also mit dem Anstieg der körpereigenen Östrogene, als mit dem chronologischen Alter oder mit dem Skelettalter. Es wird angenommen, daß ein vergleichbarer Anstieg bei allen gesunden Mädchen zu beobachten ist, wenn auch vielleicht in einem geringeren Ausmaß. Im ersten Jahr der Wachstumsbremsung mit Östrogenen war die Sekretion des Wachstumshormons unphysiologisch hoch.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

(1) Abraham, G.E., G.B. Maroulis:
Effect of exogenous estrogen on serum pregnenolone, cortisol, and androgens in postmenopausal women.
Obstet. Gynecol. 45, 271 - 274 (1975)

(2) Acheson, R.M., G. Fowler, E.I. Fry, M. James, K. Koshi, P. Urban and J.J. Van der Werff ten Bosch:
Studies in the reliability of assessing skeletal maturity from X - rays.
I. Greulich-Pyle Atlas.
Human Biol. 35, 317 - 349 (1963)

(3) Acheson, R.M., J.H. Vicencio and G.B. Fowler:
Studies in the reliability of assessing skeletal maturity from X - rays.
III. Greulich-Pyle Atlas and Tanner-Whitehouse methods contrasted.
Human Biol. 38, 2o4 - 218 (1966)

(4) Albright, F., P.H. Smith and R. Fraser:
A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature: Report of 11 cases with a digression on hormonal control of axillary and pubic hair.
Am. J. Med. Sci. 2o4, 625 - 648 (1942)

(5) Alford, F.P., H.W. Baker and H.G. Burger:
The secretion rate of human growth hormone. I. Daily secretion rates, effect of posture and sleep.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 515 - 52o (1973)

(6) Andersen, E.:
Skeletal maturation of Danish schoolchildren in relation to height, sexual development and social conditions.
Universitatsforlaget Aarhus (1968)

(7) Andersen, H., B.Brock Jacobsen, K.W. Kastrup, S.Krabbe, B. Peitersen, K.E. Petersen, E. Thamdrup and R. Wichmann:
Treatment of girls with excessive height prediction.
Acta Paed. Scand. 69, 293 - 297 (198o)

(8) Anderson, D.C., S.S. Yen:
Effects of estrogens on andrenal 3 beta - hydroxysteroid dehydrogenase in ovariectomized women.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 43, 561 - 57o (1976)

(9) Bailey, J.D., E. Park and C. Cowell:
Estrogen treatment of girls with constitutional tall stature.
Pediat. Clins. N. Am. Vol. 28, No. 2, 5o1 - 512 (1981)

(1o) Bayley, N., S.R. Pinneau:
Tables for predicting adult height from skeletal age: Revised for use with the Greulich-Pyle hand standards.
J. Pediatr. 4o, 423 - 441 (1952); Errat. corr. J. Pediatr. 41, 371 (1952)

(11) Bayley, N., G.S. Gordan, L.M. Bayer, M.B. Goldberg and A. Storment:
Attempt to suppress excessive growth in girls by estrogen treatment: statistical evaluation.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 22, 1127 - 1129 (1962)

(12) Bidlingmaier, F.:
Treatment with oestrogens in childhood and adolescence.
Pediatric and Adolescent Endocrinology Vol. 4, 114 - 163 (1978)

(13) Bierich, J.R.:
Estrogen treatment of girls with constitutional tall stature.
Conference on Estrogen Treatment of the Young, Santa Ynez, California, 1977
Pediatrics 62 (Suppl.), 1196 - 12o1 (1978)

(14) Bierich, J.R., K. Potthoff:
Die Spontansekretion des Wachstumshormons bei der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung und der frühnormalen Pubertät.
Monatsschr. Kinderheilk. 127, 561 - 565 (1979)

(15) Bierich, J.R.:
Hochwuchstherapie
Monatsschr. Kinderheilk. 13o, 372 - 378 (1982)

(16) Bierich, J.R.:
Diagnostik und Therapie des Hochwuchses beim Mädchen
Gynäkologe 16, 72 - 79 (1983)

(17) Blunck, W.:
Grundlagen der Therapie des konstitutionellen Hochwuchses.
Podiumsdiskussion zum Thema: Therapie des konstitutionellen Hochwuchses.
Teilnehmer J.R. Bierich, W. Blunck, A. Prader und R. Steendijk.
Monatsschr. Kinderheilk. 123, 324 - 326 (1975)

(18) Bortz, J.:
Lehrbuch der Statistik für Sozialwissenschaftler.
Korrigierter Nachdruck der ersten Auflage.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1979)

(19) Colle, M.L., H. Alperin and R.B. Greenblatt:
The tall girl, Prediction of mature height and management.
Arch. Dis. Childh. 52, 118 - 12o (1977)

(2o) Conte, F.A., M.M. Grumbach:
Estrogen use in children and adolescents: A survey.
Conference on Estrogen Treatment of the Young, Santa Ynez, California, 1977
Pediatrics 62 (Suppl.), 1o91 - 1o97 (1978)

(21) Crawford, J.D.:
Treatment of tall girls with estrogens.
Conference on Estrogen Treatment of the Young, Santa Ynez, California, 1977
Pediatrics 62 (Suppl.), 1189 - 1195 (1978)

(22) Cummings, D.C., R.W. Rebar, B.R. Hopper and S.S. Yen:
Evidence for an influence of the ovary on circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 54, 1o69 - 1o71 (1982)

(23) Daughaday, W.H., K. Hall, M.S. Raben, W.D. Salmon jun., J.L. Van den Brande and J.J. Van Wyk:
Somatomedin: Proposed designation for sulphation factor.
Nature 235, 1o7 (1972)

(24) Estrogen treatment of the young: Summary and recommendations.
Conference on Estrogen Treatment of the Young, Santa Ynez, California, 1977
Pediatrics 62 (Suppl.), 1216 - 1217 (1978)

(25) Finkelstein, J.W., H.P. Roffwarg, R.M. Boyar, J. Kream and L.Hellman:
Age-related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 665 - 67o (1972)

(26) Forest, M.G., P.C. Sizonenko, A.M. Cathiard and J. Bertrand:
Hypophyso-gonodal function in humans during the first year of life.
J. Clin. Invest. 53, 819 - 828 (1974)

(27) Frantz, A.G., M.T. Rabkin:
Estrogen stimulation of growth hormone release.
J. Clin. Invest. 44, 1o48 - 1o49 (1965)

(28) Frantz, A.G., M.T. Rabkin:
Effects of estrogen and sex difference on secretion of human growth hormone.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 25, 147o - 148o (1965)

(29) Frasier, S.D., F.G. Smith:
Effects of estrogens on mature height in tall girls: a controlled study.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 28, 416 - 419 (1968)

(3o) Freed, S.C.:
Suppression of growth in excessively tall girls.
J. A. M. A. 166, 1322 (1958)

(31) Garnier, P.E., P. Desi and M. Roger:
Effects of ethinyl-estradiol on hGH response to exogenous stimuli in low responding children and true hypopituitary dwarfs (Abstract).
Pediat. Res. 16, 900 (1982)

(32) Goldman, A.S.:
Experimental congenital adrenocortical hyperplasia: Persistent postnatal deficiency in activity of 3 beta - hydroxysteroid dehydrogenase produced in utero.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 27, 1041 - 1049 (1967)

(33) Goldman, A.S.:
Production of congenital adrenocortical hyperplasia in rats by estradiol - 17 beta and inhibition of 3 beta - hydroxysteroid dehydrogenase.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 28, 231 - 238 (1968)

(34) Goldman, A.S.:
Prevention of anatomic defects in congenital adrenocortical hyperplasia produced by estradiol - 17 beta in rats.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 29, 30 - 34 (1969)

(35) Goldzieher, M.A.:
Treatment of excessive growth in the adolescent female.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 16, 249 - 252 (1956)

(36) Greenblatt, R.B., P.G. McDonough and V.B. Mahesh:
Estrogen therapy in inhibition of growth.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 26, 1185 - 1191 (1966)

(37) Greulich, W.W., S.I. Pyle:
Radiographic Atlas of Skeletal Development of Hand and Wrist.
2nd edition, Stanford, Calif.: Stanford University Press (1959)

(38) Hanker, J.P., G. Schellong and H.P.G. Schneider:
The functional state of the hypothalamo-pituitary axis after high-dose oestrogen therapy in excessively tall girls.
Acta Endocrinol. 91, 19 - 29 (1979)

(39) von Harnack, G.A.:
Allgemeine Wachstumsphysiologie, in: Entwicklungsphysiologie des Kindes. Herausgegeben von Heinrich Wiesener.
Springer-Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1964)

(40) Helge, H., B. Weber:
Oestrogenbehandlung hochwüchsiger Mädchen.
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie, Kommission "Steroidtoxikologie": Arbeitssitzung, Münster (1981)

(41) Hesse, V., E. Kauf und H. Lauterbach:
Insulin und STH-Sekretion bei hoch- und minderwüchsigen Kindern, in: Hochwuchs im Kindesalter, Symposium der AG "Pädiatrische Endokrinologie" der Gesellschaft für Pädiatrie der DDR im Mai 1979.
Friedrich - Schiller -Universität Jena (1981)

(42) Hinkel, G.K.:
Vorausberechnung der Endgröße bei hochwüchsigen Kindern, in: Hochwuchs im Kindesalter, Symposium der AG "Pädiatrische Endokrinologie" der Gesellschaft für Pädiatrie der DDR im Mai 1979.
Friedrich - Schiller - Universität Jena (1981)

(43) Hoepffner, E., E. Keller und H. Willgerodt:
Erfahrungen mit der Therapie des konstitutionellen Hochwuchses bei Knaben und Mädchen.
In: Hochwuchs im Kindesalter, Symposium der AG "Pädiatrische Endokrinologie" der Gesellschaft für Pädiatrie der DDR im Mai 1979.
Friedrich - Schiller - Universität Jena (1979)

(44) Hopper, B.R., S.S.C. Yen:
Circulating concentrations of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate during puberty.
J. Clin. Endicrinol. Metab. 40, 458 - 461 (1975)

(45) Jaeger, U.:
Zur Frage des gegenwärtigen Standes der Akzeleration bei Jenaer Schulkindern.
In: Hochwuchs im Kindesalter, Symposium der AG "Pädiatrische Endokrinologie" der Gesellschaft für Pädiatrie der DDR im Mai 1979. Friedrich - Schiller - Universität Jena (1981)

(46) John, G., G. Schellong:
Oestrogentherapie hochwüchsiger Mädchen
Monatsschr. Kinderheilk. 128, 545 - 55o (198o)

(47) Johnson, G.F., J.P. Dorst, J.P. Kuhn, A.F. Roche and G.H. Davila:
Reliability of skeletal age assessments.
Am. J. Röntgenol., Rad. Therapy & Nuclear Med. 118, 32o - 327 (1973)

(48) Kley, H.K., W. Rick:
Einfluß von Lagerung und Temperatur auf die Analyse von Steroiden in Plasma und Blut.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 22, 371 - 378 (1984)

(49) Klittich, L., H.J. Lehr, H. Schmidt-Elmendorff und M.Steyer:
Beeinflussung des Größenwachstums großwüchsiger Mädchen durch Östrogentherapie.
Geburtshilfe Frauenheilk. 38, 831 - 839 (1978)

(5o) Korth-Schütz, S., L.S. Levine and M.I. New:
Dehydroepiandrosterone sulfate (DS) levels, a rapid test for abnormal adrenal androgen secretion.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 42, 1oo5 - 1o13 (1976)

(51) Kuhn, N., W. Blunck, N. Stahnke, J. Wiebel and R.P. Willig:
Estrogen treatment in tall girls.
Acta Paed. Scand. 66, 161 - 167 (1977)

(52) Kunze, D, W. Van Eimeren:
Aktueller Stand der Akzeleration in Bayern
Monatsschr. Kinderheilk. 123, 489 (1975)

(53) Laron, Z., O. Butenandt (Herausgeber):
Evaluation of growth hormone secretion: physiology and clinical application: proceedings of a workshop of the International Growth and Development Association, Hinterzarten, June 23 - 24, 1982.
Basel, New York: Karger (1983)

(54) Lee, P.A., A. Kowarski, C.J. Migeon and R.M. Blizzard:
Lack of correlation between gonadotropin and adrenal androgen levels in agonadal children.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 664 - 669 (1975)

(55) Lenko, H.L.:
Prediction of adult height with various methods in Finnish children.
Acta Paed. Scand. 68, 85 - 92 (1979)

(56) Levine, L.S.:
Treatment of Turner's syndrome with estrogen.
Conference on Estrogen Treatment of the Young, Santa Ynez, California, 1977
Pediatrics 62 (Suppl.), 1178 - 1183 (1978)

(57) Li, C.H.:
Hormones of the adenohypophysis.
Proc. Amer. Phil. Soc. 116, 365 (1972)

(58) Lin, T., J.R. Tucci:
Provocative tests of growth-hormone release. A comparison of results with seven stimuli.
Ann. Intern. Med. 80, 464 - 469 (1974)

(59) Mack, T.M.:
Postmenopausal carcinoma as a result of estrogen treatment: survey of evidence.
Conference on Estrogen Treatment of the Young, Santa Ynez, California, 1977
Pediatrics 62 (Suppl.), 1104 - 1113 (1978)

(60) Maaser, R.:
Eine Untersuchung gebräuchlicher Längen/Gewichtstabellen - zugleich ein Vorschlag für ein neues Somatogramm o - 14-jähriger Kinder.
Monatsschr. Kinderheilk. 122, 146 - 152 (1974)

(61) Magsaam, J.:
Gerinnungsstörungen als Nebenwirkung der hormonellen Wachstumsbremsung.
Inaugural-Dissertation, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main (1984)

(62) Mahajan, D.K., R.B. Billiar, M. Jassani and A.B. Little:
Ethinyl estradiol administration and plasma steroid concentrations in ovariectomized women.
Am. J. Obstet. Gynecol. 130, 398 - 402 (1978)

(63) Mainland, D.:
Evaluation of skeletal age method of estimating children's development.
I. Systematic errors in assessment of roentgenograms.
Pediatrics 12, 114 - 129 (1953)
II. Variable errors assessment of roentgenograms.
Pediatrics 13, 165 - 173 (1954)

(64) Merimee, T.J., S.E. Fineberg:
Studies of the sex based variation of growth hormone secretion.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 33, 896 - 902 (1971)

(65) Minuto, F., A. Barreca, S. Ferrini, G. Mazzocchi, P. Del Monte and G. Giordano:
Growth hormone secretion in pubertal and adult subjects.
Acta Endocrinol. 99, 161 - 165 (1982)

(66) Mohnicke, K., N. Bannert:
Erfahrungen mit der Hochwuchsbehandlung.
In: Hochwuchs im Kindesalter, Symposium der AG "Pädiatrische Endokrinologie" der Gesellschaft für Pädiatrie der DDR im Mai 1979 Friedrich - Schiller - Universität Jena (1981)

(67) Pawel, M.A., J. Sassin and E.D. Weitzman:
The temporal relation between hGH release and sleep stage changes at nocturnal sleep onset in man.
Life Sci. 11, 587 - 592 (1972)

(68) Pelz, L.:
Genetik des Hochwuchses.
In: Hochwuchs im Kindesalter, Symposium der AG "Pädiatrische Endokrinologie" der Gesellschaft für Pädiatrie der DDR im Mai 1979.
Friedrich - Schiller - Universität Jena (1981)

(69) Plotnick, L.P., R.G. Thompson, I. Beitins and R.M. Blizzard:
Integrated concentrations of growth hormone correlated with stage of puberty and estrogen levels in girls.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38, 436 - 439 (1974)

(7o) Prader, A., H. Budliger:
Körpermasse, Wachstumsgeschwindigkeit und Knochenalter gesunder Kinder in den ersten zwölf Jahren (Longitudinale Wachstumsstudie Zürich).
Helv. Pediatr. Acta Suppl. 37 (1977)

(71) Prader, A., M. Zachmann:
Treatment of excessively tall girls and boys with sex hormones.
Conference on Estrogen Treatment of the Young, Santa Ynez, California, 1977
Pediatrics 62 (Suppl.), 12o2 - 121o (1978)

(72) Von Puttkamer, K., J.R. Bierich, F. Brugger, W. Hirche und D. Schönberg:
Östrogentherapie bei Mädchen mit konstitutionellem Hochwuchs.
Dtsch. Med. Wschr. 1o2, 983 - 988 (1977)

(73) Reeser, H.M., G.F.P. Heremans and H.H. van Gelderen:
Reduction of adult height in tall girls.
Pediatrics 132, 37 - 41 (1979)

(74) Reiter, E.O., V.G. Fuldauer and A.W. Root:
Secretion of the adrenal androgen dehydroepiandrosterone sulfate during normal infancy, childhood, and adolescence, in sick infants, and in children with endocrinologic abnormalities.
J. Pediatr. 9o, 766 - 77o (1977)

(75) Roche, A.F., H.V.B. Wettenhall:
The prediction of adult stature in tall girls.
Aust. Pediat. J. 5, 13 - 22 (1969)

(76) Roche, A.F., G.H. Davila, B.A. Pasternack and M.J. Walton:
Some factors influencing the replicability of assessments of skeletal maturity (Greulich-Pyle)
Am. J. Röntgenol., Rad. Therapy & Nuclear Med. 1o9, 299 - 3o6 (197o)

(77) Roche, A.F., G.H. Davila:
Late adolescent growth in stature.
Pediatrics 5o, 874 - 88o (1972)

(78) Roche, A.F., H. Wainer and D. Thissen:
The RWT-method for the prediction of adult stature.
Pediatrics 56, 1o26 - 1o33 (1975)

(79) Rose, G.A.:
Orale Kontrazeptiva und kardiovaskuläre Erkrankungen.
Dtsch. Ärztebl. 78, 1197 - 12oo (1981)

(8o) Rosenfield, R.L., V.S. Fang:
The effects of prolonged physiologic estradiol therapy on the maturation of hypogonadal teenagers.
J. Pediatr. 85, 83o - 837 (1974)

(81) Salmon, W.D., W.H. Daughaday:
A hormonally controlled factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro.
J. Lab. Clin. Med. 49, 825 (1957)

(82) Schambach, H.:
12-jährige Erfahrungen mit der Behandlung des weiblichen Hochwuchses mit Ovulationshemmern.
In: Hochwuchs im Kindesalter, Symposium der AG "Pädiatrische Endokrinologie" der Gesellschaft für Pädiatrie der DDR im Mai 1979 Friedrich - Schiller - Universität Jena (1981)

(83) Schoen, E.J., I.L. Solomon and L. Milkovich:
Bone age in short boys andtall girls.
Am. J. Dis. Child. 119, 252 - 254 (197o)

(84) Schoen, E.J., I.L. Solomon, O. Warner and J. Wingerd:
Estrogen treatment of tall girls.
Am. J. Dis. Child. 125, 71 - 74 (1973)

(85) Sklar, C.A., S.L. Kaplan and M.M. Grumbach:
Lack of effect of estrogens on adrenal androgen secretion in children and adolescents with a comment on oestrogens and pubic hair growth.
Clin. Endocrinol. 14, 311 - 32o (1981)

(86) Sobrinho, L.G., N.G. Kase and J.A. Grunt:
Changes in adrenocortical function of patients with gonadal dysgenesis after treatment with estrogen.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 33, 11o - 114 (1971)

(87) Stolecke, H.:
Sexualhormonbehandlung zur Bremsung übermäßigen Längenwachstums junger Mädchen.
Dtsch. Med. Wschr. 1o2, 1oo2 - 1oo8 (1977)

(88) Takahashi, J., D.M. Kipnis and W.H. Daughaday:
Growth hormone secretion during sleep.
J. Clin. Invest. 47, 2o79 - 2o9o (1968)

(89) Tanner, J.M., R.H. Whitehouse and M.J.R. Healy:
A new system for estimating skeletal maturity from the hand and wrist, with standards derived from a study of 2.6oo healthy british children.
Paris, Centre International de l'Enfance (1962)

(9o) Tanner, J.M., R.H. Whitehouse, W.A. Marshall, M.J.R. Healy and H. Goldstein:
Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW 2 method).
Academic Press London, New York, San Francisco (1975)

(91) Thaler, E., K. Lechner:
Antithrombin III deficiency and thromboembolism.
Clinics in Haematology 1o, 369 - 385 (1981)

(92) Thiemann, H.H., E. Vollrath:
Vergleichende Berechnung der Endgröße aus dem Reifegrad der Handwurzelknochen.
In: Hochwuchs im Kindesalter, Symposium der AG "Pädiatrische Endokrinologie" der Gesellschaft für Pädiatrie der DDR im Mai 1979.
Friedrich - Schiller - Universität Jena (1981)

(93) Thompson, R.G., A. Rodriguez, A. Kowarski, C.J. Migeon and R.M. Blizzard:
Integrated concentrations of growth hormone correlated with plasma testosterone and bone age in preadolescent and adolescent males.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 35, 334 - 337 (1972)

(94) Wagner, K.D.:
Einige Aspekte zur psychologischen Situation hochwüchsiger Mädchen.
In: Hochwuchs im Kindesalter, Symposium der AG "Pädiatrische Endokrinologie" der Gesellschaft für Pädiatrie der DDR im Mai 1979.
Friedrich - Schiller - Universität Jena (1981)

(95) Weber, R.:
Genauigkeit der Skelettalterbestimmungen und Größenprognosen nach den Methoden von Greulich & Pyle sowie Tanner & Whitehouse.
Inaugural-Dissertation, Freie Universität Berlin (1978)

(96) Webster, B.:
The modifiability of growth by the administration of endocrine substances.
J. Pediatr. 14, 684 - 69o (1939)

(97) Wellhöner, H.H.:
Allgemeine und systematische Pharmakologie und Toxikologie.
Zweite, überarbeitete Auflage.
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1976)

(98) Wettenhall, H.N.B., C. Cahill and A.F. Roche:
Tall girls: A survey of 15 years of management and treatment.
J. Pediatr. 86, 6o2 - 61o (1975)

(99) Whitelaw, M.J., T.M. Foster:
Treatment of excessive height in girls. A long-term study.
J. Pediatr. 61, 566 - 57o (1962)

(1oo) Whitelaw, M.J.:
Experiences in treating excessive height in girls with cyclic oestradiol valerate.
Acta Endocrinol. 54, 473 - 484 (1967)

(1o1) Wiedemann, E., E. Schwarz:
Suppression of growth hormone-dependent human sulfation factor by estrogen.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34, 51 - 58 (1972)

(1o2) Willig, R.P., D. Christiansen, N. Kuhn, E. Schaefer und N. Stahnke:
Voraussetzungen und Ergebnisse der Östrogenbehandlung extrem großer Mädchen.
Monatsschr. Kinderheilk. 128, 787 - 788 (198o)

(1o3)
WHO Scientific Group on steroid contraception and the risk of neoplasia.
Genf 1977
World Health Organization (1978)

(1o4) Zachmann, M., A. Ferrandez, G. Mürset and A. Prader:
Estrogen treatment of excessively tall girls.
Helv. Paediatr. Acta 3o, 11 - 3o (1975)

(1o5) Zachmann, M., B. Sobradillo, M. Frank, H. Frisch and A. Prader:
Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner height predictions
in normal children and in patients with various pathologic conditions.
J. Pediatr. 93, 749 - 755 (1978)

Lebenslauf

Zur Person:	*Bernhard Klaus Walter Weschke* *geboren am 22. 12. 1950 in Kropp Kreis Schleswig* *Mutter: Gisela Weschke-Wehrheim, geb.Ragotzke* *Vater : Dr. med. Walter Wehrheim*	
Schulbesuch:	*1957 - 1963*	*Hoffmann-von-Fallersleben Grundschule in Berlin-Tegel*
	1963 - 1970	*Schulfarm Insel Scharfenberg (Gymnasium) Abitur am 9.1.1970*
Studium:	*1970 - 1971*	*Studium der Pädagogik an der Freien Universität Berlin*
	1971 - 1977	*Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin Abschluß des medizinischen Staatsexamens am 22.8.1977*
Weiterbildung:	*1977 - 1979*	*Tätigkeit als Medizinalassistent an verschiedenen Berliner Krankenhäusern Erteilung der Approbation als Arzt am 11.1.1980*
	Seit April 1980	*Tätigkeit als Assistenzarzt in der Kinderklinik am Mariendorfer Weg in Berlin Neukölln (Chefarzt Prof.Dr. med.Dressler) Zwischenzeitlich (Februar - Juli 1985) Hospitant am Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin, Abteilung für Neurophysiologie (Prof.Dr. med. St. Kubicki)*

Lebenslauf

Zur Person:		Stefan Patrick Oliver Bartsch
		geboren am 4. 5. 1956 in Neufechingen
		Mutter: Helga Bartsch, geb. Habermann
		Vater : Prof. Dr. Gunnar Bartsch
	1981	Ehelichung von Martina Trefs
Schulbesuch:	1962 - 1965	Grundschule Berlin Schöneberg
	1966 - 1967	Arlington Elementary und Cutter School, Boston
	1965 - 1969	Ruppin-Schule und Rheingau-Gymnasium altsprachlich
	1970 - 1974	Georg-Herwegh-Oberschule mathematisch-naturwissenschaftliches Abitur am 12.12.1974
Studium:	1975 - 1982	Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin Erteilung der Approbation durch den Senator für Familie und Sport am 2. 7. 1982
Weiterbildung:	seit 1983	Assistenzarzt im Zentrum der Kinderheilkunde Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt

DANKSAGUNG

Unser Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. Bruno Weber, der die Themen vergab und uns stets seine Anregung, Kritik und Hilfe zuteil werden ließ. Darüberhinaus war Prof.Dr. Weber zusätzlicher Gutachter bei der Beurteilung der Skelettalter nach der Methode von GREULICH und PYLE. Herr Dr. Peter Beyer, jetzt tätig an der Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Lübeck, war zusätzlicher Gutachter bei der Knochenalterbestimmung nach der Methode von TANNER und WHITEHOUSE, wofür wir ihm ebenfalls danken möchten. Schließlich gilt unser Dank den Mitarbeitern des Endokrinologischen Labors der Universitätskinderklinik Berlin Frau Bröske, Frau Dörfeldt, Frau Tippel und Herrn Berger für ihre freundliche Unterstützung.